



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
DEPARTAMENT DE MEDICINA

TREBALL DE RECERCA

Setembre 2012

ANÀLISI DE TRES ESTRATÈGIES
DE DETECCIÓ DE LA INFECCIÓ OCULTA
PEL VIRUS DE L'HEPATITIS C
A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA

Directors;

Professor Ramón Planas Vilà

Dr. Llorenç Caballería Rovira

Isabel Buezo Reina

RESUM

ANÀLISI DE TRES ESTRATÈGIES DE DETECCIÓ DE LA INFECCIÓ OCULTA PEL VIRUS DE L'HEPATITIS C A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA

Estudi observacional, prospectiu i multicèntric per avaluar l'estratègia més eficaç per detectar casos nous d'hepatitis C (VHC). Estratègia 1: enviament de 5793 cartes explicatives amb una participació del 4,1% i detecció d'un cas, estratègia 2: distribució de pòsters i díptics als centres d'atenció primària amb participació de 0,3% i detecció d'un cas i, estratègia 3: revisió de 480 pacients amb hipertransaminasèmia sense determinació VHC durant els darrers dos anys amb participació del 100% i detecció de dos casos. Les estratègies 1 i 2 no són eficaçes per a la detecció del VHC ocult. Per contra, l'estratègia tres és la més eficaç.

Paraules clau: Virus de l'hepatitis C, detecció oculta, Atenció Primària.

Llista d'abreviatures

- ALAT: alanina aminotransferasa.
- Anti-HBc: anticossos contra l'antígen del core de l'hepatitis B.
- Anti-HBs: anticossos contra l'antígen de superfície de l'hepatitis B.
- Anti-VHC: anticossos contra el virus de l'hepatitis C.
- ARN: àcid ribonucleic.
- AST: aspartat aminotransferasa.
- BD: bilirubina directa.
- BT: bilirubina total.
- ELISA: test d'enzimoinmunoanàlisi emprats en la detecció d'anti-VHC.
- GGT: γ -glutamil transpeptidasa.
- HAC: hepatitis aguda C.
- HBsAg: antígen de superfície de l'hepatitis B.
- HC: hepatocarcinoma.
- HCC: hepatitis C crònica.
- MTS: malalties de transmissió sexual.
- OMS: Organització Mundial de la Salut.
- Peg-IFN: interferó pegilat alfa.
- PCR: reacció en cadena de la polimerasa de transcripció inversa.
- RBV: ribavirina.
- RVS: resposta viral sostinguda.
- UDVP: usuaris a drogues per via parenteral.
- VHA: virus hepatitis A.
- VHB: virus hepatitis B.
- VHC: virus hepatitis C.
- VIH: virus de la immunodeficiència humana.

ÍNDEX

Introducció	9
1. Biologia del virus de l' hepatitis C	10
2. Epidemiologia de l' hepatitis pel VHC	12
2.1 Distribució, prevalença i incidència	12
2.2 Vies de transmissió del VHC	17
3. Història natural i manifestacions extrahepàtiques del VHC	21
3.1 Hepatitis aguda	21
3.2 Hepatitis crònica	23
3.3 Complicacions a llarg termini	26
3.4 Manifestacions extrahepàtiques	27
4. Diagnòstic i cribatge del VHC	28
4.1 Eines diagnòstiques	28
4.2 Cribatge de l'hepatitis pel VHC	31
5. Tractament de l' hepatitis crònica pel VHC	33
5.1 Introducció	33
5.2 Criteris per al tractament	34
5.3 Fàrmacs pel tractament	35
Justificació	38
Material i mètodes	41
Disseny de l'estudi	42
Metodologia	43
Variables	54
Anàlisi estadística	60
Aspectes ètics	61
Resultats	62
Anàlisi descriptiva de tota la mostra	63
Resultats per estratègies	64
Comparació entre l'estratègia 1 i l'estratègia 2	71
Comparació entre les tres estratègies	74
Discussió	75
Conclusions	81
Bibliografia	83

INTRODUCCIÓ

1. BIOLOGIA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

El virus de la hepatitis C (VHC) es va identificar l'any 1989. Pertany a la família *Flaviviridae* com el virus del dengue, de la febre groga o l'encefalitis japonesa i és l'únic representant del gènere *Hepacivirus*. És un virus ARN de simple cadena positiva, d'uns 9.500 nucleòtids, que mai passa al seu cicle cel·lular per la fase d'ADN¹.

La seva estructura consta d'una coberta glicolipídica que condiciona la seva patogenicitat, i un genoma constituït per ARN amb un sol gen, que codifica la síntesi d'una poliproteïna viral que donarà lloc a 10 proteïnes madures. Existeixen dues regions no codificants flanquejant els dos extrems 5' i 3' amb una seqüència de nucleòtids molt conservada. A l'extrem aminoterminal de la poliproteïna es troben les proteïnes estructurals; el core de la nucleocàpside i dues glicoproteïnes de l'embolcall E1 i E2, que són processades per les peptidases de la cèl·lula infectada corresponent a la zona amb més variabilitat genètica. A l'extrem carboxiterminal es localitzen les proteïnes no estructurals, essencials per a la replicació viral, processades per dues proteases virals. L'autoproteasa zinc dependent NS2-NS3, que talla la unió NS2-NS3 i allibera NS3 i la proteasa formada per NS3 alliberat amb el seu cofactor NS4A encarregada de tallar i alliberar la resta de proteïnes no estructurals: NS4B, NS5A, NS5B. Separant aquestes dues regions trobem el polipèptid p7 que sembla codificar un canal iònic (figura 1).

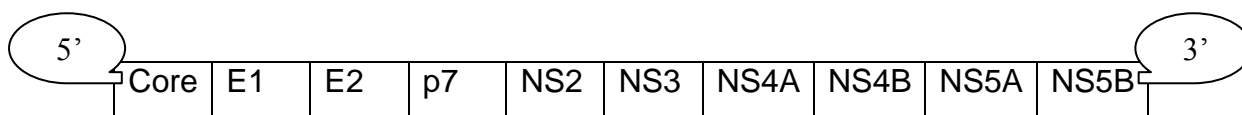


Figura 1. Simplificació de la organització genòmica del VHC.

El VHC té un elevat grau d'heterogenicitat. En tractar-se d'un virus amb un genoma d'ARN, té una elevada taxa de mutacions introduïdes a l'atzar, produïdes primerament per errors enzimàtics ARN polimerasa ARN-dependents durant el procés de replicació i en segon lloc, per la manca de mecanismes correctors associats. Així doncs, en un pacient infectat, la població viral circula

com una *quasiespècie*, és a dir, com una barreja complexa de mutants que es diferencien per petits canvis, generalment mutacions puntuals, cadascun amb una major o menor capacitat de replicació sotmesos a una selecció natural. No sols es tracta d'una simple barreja de mutants, sinó que cooperen entre ells, de manera que la unitat de selecció no és el virió aïllat sinó la població, és a dir, la quasiespècie, amb unes determinades implicacions biològiques com l'establiment d'una infecció persistent²⁻³.

Entre els genomes dels diferents virus aïllats en tot el món existeix una variabilitat genètica i es reconeixen sis genotips del VHC denominats de l'1 al 6 (G1-G6) amb més de 50 subtipus que s'identifiquen per números i lletres. Cadascun d'aquest genotips té una distribució geogràfica i una resposta diferent al tractament antiviral en relació a la sensibilitat diferent a l'interferó-alfa^{1,4} (figura 2).

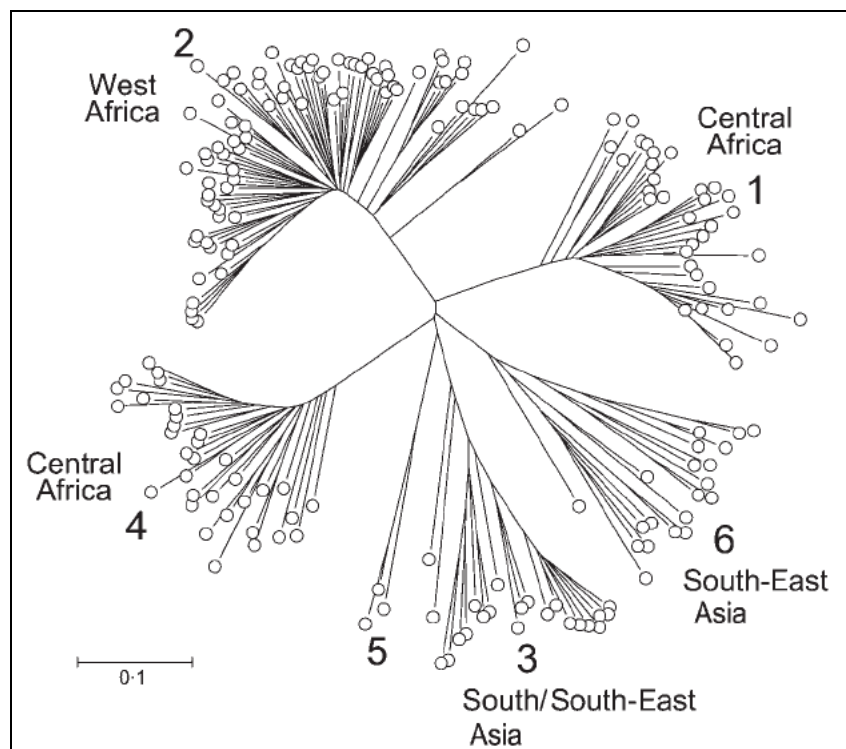


Figura 2. Genotips i subtipus del VHC detectats en àrees endèmiques⁴.

2. EPIDEMIOLOGIA DE L' HEPATITIS PEL VHC

2.1 DISTRIBUCIÓ, PREVALÈNÇA I INCIDÈNCIA

Gairebé més de vint anys després del seu descobriment, el virus de l' hepatitis C (VHC) és la principal causa d'hepatitis crònica al món i constitueix un greu problema de salut pública amb un important cost econòmic. El VHC es va descobrir el 1990 i les conseqüències pràctiques del seu descobriment van ser l'aplicació en l'assistència clínica d'uns marcadors diagnòstics cada cop més sensibles i específics, així com uns dissenys de múltiples assajos terapèutics inicialment amb interferó-alfa⁵.

Segons l' Organització Mundial de la Salut (OMS), el 3% de la població mundial està infectada de manera crònica pel VHC (uns 170 milions de persones) i cada any s'infecten entre 3 i 4 milions⁶ (figura 3). La prevalença de la infecció presenta importants diferències en la distribució geogràfica i en el temps. S'ha descrit com una epidèmia silenciosa relativament desconeguda per la població general. Com que la majoria de països no disposen de dades, l'estimació es basa en mitjanes ponderades per regions i no per cada país. L' estimació a l'Àfrica i a l'Àsia és elevada amb >2,9% i menor a països industrialitzats occidentals del Nord d'Europa (<1%). La menor prevalença (0,01%-0,1%) la trobem a Països del Regne Unit i Escandinàvia mentre que la major prevalença es troba a Egipte (15-20%)⁷.



Figura 3. Prevalences estimades del VHC per regió al món⁸.

A països europeus trobem un interval de prevalença que varia del 0,1%-5% amb 9 milions de persones infectades. Es pot observar un gradient de nord a sud en relació a tres patrons diferents de transmissió. Al nord d'Europa, la principal causa de transmissió és l'ús de drogues per via parenteral amb una prevalença que no sobrepassa l'1%. La major prevalença la trobem en adults entre 30 i 50 anys. A l'Europa central, la prevalença és inferior al 1% a Holanda, Alemanya i el Regne Unit i de l'1,2% a França. Al sud d'Europa, la prevalença global és més elevada, al voltant del 2% a Itàlia, Grècia, el sud de França i Espanya. En aquests països la infecció té lloc passats els 50 anys i afecta sobretot gent d'edat avançada probablement en relació a l'ús de material no rebutjable emprat per les injeccions per via parenteral, procediments mèdics invasius i actes quirúrgics, així com transfusió d'hemoderivats. Tot i així, la infecció per usuaris de drogues per via parenteral (UDVP) afecta gent més jove. A l'Europa de l'est, les dades són més limitades⁹⁻¹¹ (figura 4).

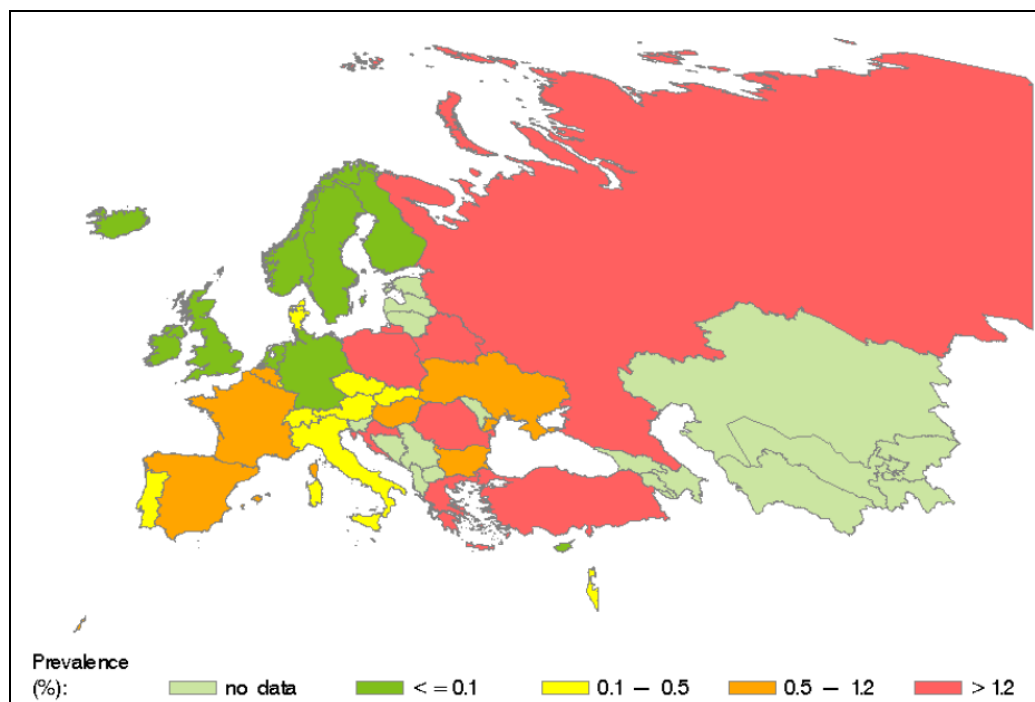


Figura 4. Prevalença del VHC en països europeus de la OMS. Font: OMS 1999¹¹.

Hi ha països que no disposen de mitjans per quantificar amb exactitud el seu impacte, però, a França, un dels països europeus amb més activitat per a la seva detecció, el 40% dels infectats encara no s'han detectat¹¹.

La revisió de diferents estudis epidemiològics a Espanya mostra una prevalença que varia entre les diferents regions de l'1% al 2,6%¹². Aquestes dades s'han obtingut a partir de 5 enquestes seroepidemiològiques en mostres aleatòries de la població general de la Rioja, Murcia, Catalunya, Astúries i Zamora^{13,14,15,16,17}; una enquesta en població general de 2 zones de Catalunya¹⁸; una altra en treballadors d'una empresa de Madrid¹⁹; tres enquestes en escolars de la regió central del país^{20,21,22}; 4 enquestes serològiques a embarassades a Catalunya, Granada, Astúries i Salamanca^{23,24,25,26}; i un estudi sobre població immigrada a Catalunya²⁷. Tenint en compte que el 75% dels subjectes amb anticossos en front el VHC són virèmics, es pot estimar una prevalença d'infecció activa pel VHC entre l'1,2% i l'1,9% de manera que el número de persones infectades a Espanya pel VHC estaria entre 480.000 i 760.000. Respecte a la distribució geogràfica s'observen diferències d'una regió a altra, corresponent a taxes més elevades a regions més industrialitzades com Madrid (2,5%)²¹ o Catalunya (2,6%)^{13,18}, i més baixes en regions més rurals com La Rioja (2%)¹⁴ o Astúries (1,6%)¹⁶.

L'anàlisi d'aquests estudis permet detectar un augment de prevalença antiVHC respecte l'edat (figura 5). S'observa una corba amb dos pics; un en el grup d'edat entre els 30 i els 45 anys, on estarien inclosos aquells casos que majoritàriament s'haguessin infectat a partir de l'ús de drogues per via parenteral de més joves, i un altre grup d'edat superior a 65 anys, que s'haurien infectat probablement per via transfusional abans de 1990 o per l'ús de xeringues no estèrils per l'administració de medicaments abans de 1975, any en què es va introduir material d'un sol ús. El grup d'edat entre 45 i 65 anys, haurien estat menys exposats als dos factors de risc, i el grup de menys de 25 anys va presentar taxes de prevalença baixes del 0,3% i el 0,7%²⁰⁻²² en tres enquestes serològiques en població escolar, que mostra poca difusió del virus a aquesta edat, on influeixen poc els factors de risc parenterals i sexuals.

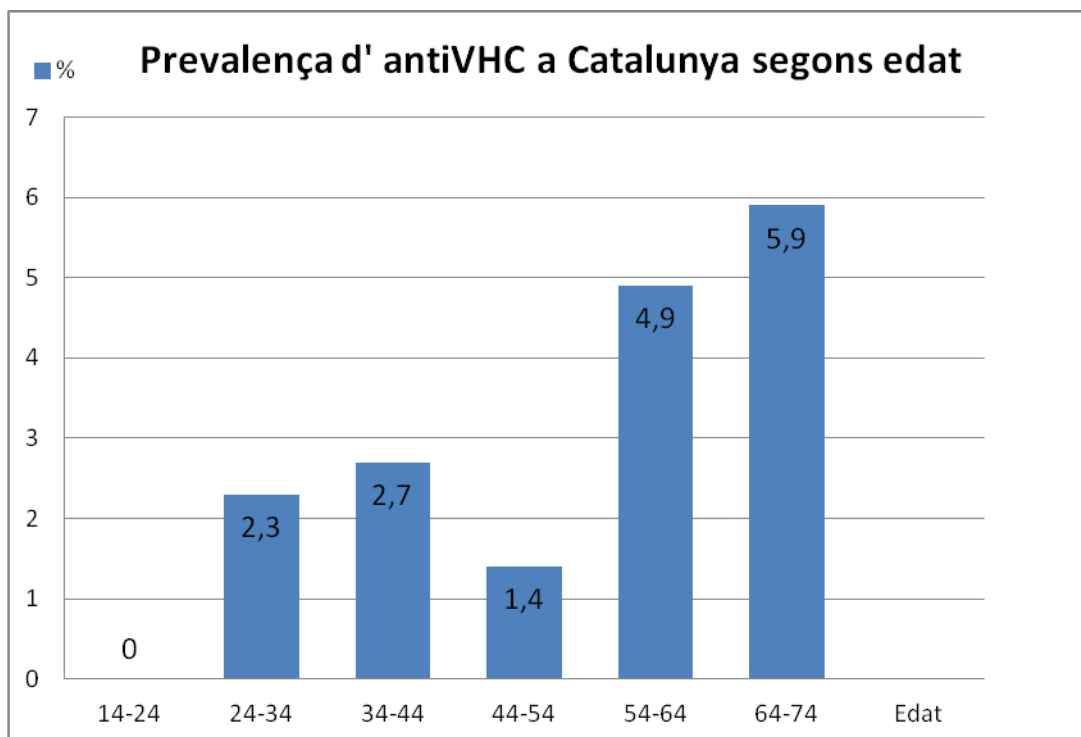


Figura 5. Prevalença d'anti-VHC en la població general de Catalunya 2001¹².

La prevalença d'anticossos és superior en homes que en dones en edats compreses entre 25 i 45 anys, probablement en relació a la toxicomania intravenosa més freqüent en el sexe masculí ¹².

La immigració procedent de zones endèmiques ha constituït un fenomen de màxima actualitat a Europa i formarà part del canvi epidemiològic del VHC. El que preocupa sobretot és el que ha estat tota la immigració no controlada⁹. Els estudis realitzats amb mostres petites de població immigrant mostren taxes elevades de prevalença entre els asiàtics (15,3%)²⁸, els subsaharians (entre el 8,6% i el 17%)²⁸⁻³⁰ i Europa Oriental (19,6%)²⁷, tot i que en immigrants latinoamericans és inferior a la població autòctona (0,4% i el 1,4%)^{27,30} i en nord-africans és similar (1,9%)³⁰.

Tot i que conèixer la taxa de noves infeccions és important per poder avaluar l'eficàcia de les mides preventives que s'apliquen per aturar la difusió, existeix una dificultat per estimar la taxa real de nous casos d'infecció pel VHC. Es podria explicar perquè la majoria de les infeccions agudes són asimptomàtiques

i passen clínicament inadvertides, els assajos disponibles no distingeixen la infecció aguda de la crònica resolta, no disposem de marcador d'infecció recent en un pacient amb transaminases altes i anticossos anti-VHC positius, i la majoria dels països no reuneixen sistemàticament dades envers els casos de malaltia aguda amb una infranotificació dels casos als Serveis de Vigilància Epidemiològica. A Itàlia, les dades reportades estimen una incidència que varia des de l'1% fins al 14% d'infeccions per cada 100.000 habitants segons l'Agència Nacional de Vigilància, el programa de donants de sang italià o l'avaluació a la població general^{5,12,32}. És necessari un alt índex de sospita clínica i un seguiment serològic i virològic estret per detectar nous casos. D'altra banda, s'ha observat un canvi en l'epidemiologia de la infecció passant d'un descens en relació a la transmissió per via hematògena -gràcies als programes de detecció de donants al 1991, a la millora dels circuits sanitaris i per un menor consum de drogues per via intravenosa- a un augment a causa del contagi per via sexual als darrers deu anys, sobretot en pacients homosexuals infectats pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) així com la immigració procedent de zones endèmiques³³ (figura 6).

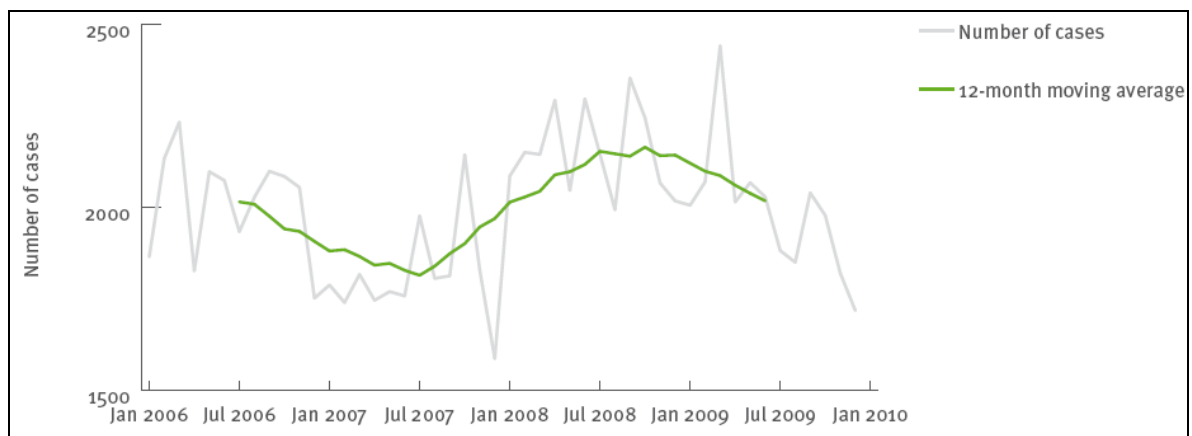


Figura 6. Evolució i casos reportats d'hepatitis C per mes a Europa de 2006-2009³⁴.

Al 2009, 27.545 casos d'hepatitis C es van documentar a 26 països europeus dels quals 27.354 es van confirmar, amb una taxa d'incidència del 8,2 habitants per cada 100.000. No es disposen de dades de França, Itàlia o Espanya.

Existeixen diferències entre la taxes de nous casos a Europa que van des de <1 per 100.000 habitants a Xipre, Bèlgica, Grècia, Hongria, Malta, Països Baixos, Portugal, Romania i Eslovènia, amb taxes més elevades a Noruega (48 per 100 000), Islàndia (32), Irlanda (28), Suècia (24), Finlàndia (20) i el Regne Unit (18)³⁴ (figura 6).

La distribució percentual dels genotips en la població espanyola mostra un predomini molt accentuat del genotip 1, especialment de l'1b, que arriba a representar més del 70% de tots els casos, seguit del genotip 3 amb un 12-17% dels casos i finalment els genotips 4 i 2 amb menors freqüències¹².

2.2 VIES DE TRANSMISSIÓ DEL VHC

Es pensa que la difusió inicial de la infecció pel virus de l'hepatitis C es va produir per l'ús de material no rebutjable utilitzat en les injeccions parenterals a la dècada del seixanta, setanta i part dels vuitanta, procediments mèdics invasius i actes quirúrgics, així com per la transfusió d' hemoderivats. L'explosió epidèmica de l'ús d'UDVP a partir del 1980 va contribuir a la difusió del virus i va introduir canvis en la distribució geogràfica, especialment respecte a la seva distribució genòmica³². S'han adoptat en els darrers anys unes mides preventives de forma gradual que han contribuït a un canvi en els factors de risc d'infecció¹².

Cronològicament les estratègies que s'han utilitzat són³⁵:

- Entre 1975 i 1980: ús de material rebutjable i canvis introduïts en els mètodes d'esterilització del material mèdic quirúrgic.
- Entre 1980-1983: obligatorietat d'excloure els donants de sang retribuïts i posteriorment, als de plasma.
- Al 1982: exclusió de la sang procedent de donacions efectuades a les presons.
- Exclusió en alguns països de les unitats de sang i hemoderivats de pacients amb nivells de transaminases elevats.

- Entre el 1983 i el 1986: exclusió de les unitats anti-HBc positiu, en alguns països, amb prevalença baixa d'infecció pel virus de l'hepatitis B (VHB).
- Al 1989, descobriment del VHC i desenvolupament de proves per a la determinació d'anticossos anti-VHC al sèrum.
- Entre 1990 i 1991: l'obligatorietat dels bancs de sang de determinar la presència d'anti-VHC al sèrum dels donants i excloure els positius i, posteriorment, a la indústria amb l'obligatorietat d'efectuar la determinació anti-VHC a totes les unitats fraccionades i exclusió posterior de les positives.

Al voltant del 40% dels pacients amb hepatitis aguda C adquirida a Espanya no posseeix cap factor de risc conegut per l'adquisició d'aquesta infecció. La major part dels factors de risc associats amb la transmissió del VHC es van identificar en estudis de casos-control realitzats de 1978 al 1986. Va ser durant els primers anys de la dècada dels 90 quan es va confirmar la importància de la transmissió per via parenteral del virus comprovant taxes de prevalença d'anti-VHC superiors a les de la població general en persones asimptomàtiques amb antecedents de transfusió sanguínia, de preparats d'immunoglobulines o de drogoaddicció intravenosa¹².

A continuació es revisen les diferents vies de transmissió del VHC:

- a) La **transmissió per via parenteral** i, en particular pel consum de drogues per via endovenosa, ha representat la principal causa de contagi pel VHC al països desenvolupats³⁵. La *transfusió sanguínia* gairebé ha desaparegut després d'instaurar el despistatge als bancs de sang amb l'aplicació de la reacció en cadena de la polimerasa (PCR) automàtica per l'ARN del VHC als donants, a Espanya al 2003³⁶. Els *tractaments amb hemoderivats*, en concret els pacients hemofílics, tenien altes taxes d'infecció que posteriorment al 1994, amb la introducció del cribatge dels donants de plasma i processos d'inactivació viral, han desaparegut¹⁰. L'ús de drogues per via parenteral continua sent la transmissió més predominant (38%) d'infecció en algunes àrees,

sobretot a països d'Europa oriental³⁷, però pràcticament inexistent a països occidentals pel descens del consum, la implantació de programes d'intercanvi de xeringues i de manteniment amb metadona. L'UDVP és una de les vies més eficients per a la transmissió de la infecció, s'adquireix de forma més ràpida que altres infeccions com el VIH i el VHB, sobretot durant el primer any, i després de cinc anys, entre el 50% i el 90% han estat exposats³⁸. El predictor més fort d'infecció entre els UDVP és la duració del consum de drogues parenterals. Hem de pensar que en aquest col·lectiu la reinfecció no és infreqüent^{7,10,33}. El consum de cocaïna i la via intranasal també pot ser una via d'infecció que es podria explicar tant per les lesions de la mucosa com per l'instrumentalització per la inhalació³⁵.

- b) La ***transmissió nosocomial*** representa entre el 15-25% dels casos. Aquest contagi es dona en forma de petita epidèmia i en la majoria dels casos per falta de compliment en les normes estàndard d'higiene^{39,40}. Conèixer la magnitud de l'hepatitis C transmesa per procediments mèdics és difícil d'analitzar, però hi ha estudis retrospectius que mostren una major freqüència d'antecedents d'hospitalització en els pacients amb infecció pel VHC que en els no infectats⁴⁰. L'exemple més evident d'aquest tipus és la infecció en els *pacients hemodialitzats*, de fet l'hepatitis C és la malaltia hepàtica més freqüent entre aquests pacients. La infecció es produeix a la pròpia unitat d'hemodiàlisis i, tot i que el mecanisme de difusió no transfusional no està clarament reconegut, s'atribueix a deficiències en el compliment de les precaucions estàndard pel personal sanitari⁴¹. També ens trobem amb nous casos *transmesos en altres unitats d'hospitalització* com unitats d'oncologia, hematologia, hepatologia o cures intensives, tot i que amb una incidència molt menor⁴⁰. Altres causes d'infecció nosocomial serien: *la cirurgia* per recontacte d'un instrument que ha ferit les mans del cirurgià infectat i que penetra als teixits del pacient⁴², *l'endoscòpia* per una deficient esterilització de material emprat per la presa de biòpsies o resecció de pòlips⁴³, *el transplantament d'òrgans* amb un risc actual molt baix⁴⁴, tractament odontològics tot i que no hi cap cas reportat⁴⁵, *amniocentesis*

amb un risc baix de transmissió però s'ha de tenir en compte amb una mare infectada⁴⁶ i la *reproducció assistida* on hi ha països que restringeixen la pràctica de fecundació artificial a les persones infectades.

- c) La **transmissió sexual** és una transmissió menys eficient que la del VIH, el VHB i altres microorganismes causants de malalties de transmissió sexual (MTS). Entre parelles heterosexuales es considera baix, <1% pel que no es recomanen mètodes de barrera preventius en aquests casos⁴⁷. Sembla que en els pacients coinfectats pel VIH, el risc de transmissió és més alt. En els darrers deu anys, s'ha notificat un creixent número de casos d'hepatitis aguda C (HAC) en grans centres urbans a Europa, USA i Austràlia. En estudis de cohorts longitudinals han confirmat un augment de la incidència del VHC entre pacients homosexuals VIH-positius a Anglaterra i Països Baixos. A nivell internacional un recent estudi filogenètic ha demostrat un alt grau de relació de les mostres de VHC de diferents països que suggereix la propagació de la hepatitis C a través d'una xarxa sexual internacional^{33,48}
- d) La **transmissió ocupacional**, el contagi per exposició a sang representaria entre un 10-20% del casos d'HAC segons algunes mostres en alguns estudis retrospectius de cohorts. Estudis recents publicats mostren un menor risc de transmissió després d'una punxada accidental (0,3-2,8%)^{33,49}.
- e) La **transmissió vertical mare-fill** és poc eficaç i representa un 5% dels casos. La infecció no es transmet per lactància materna. L'hepatitis C vertical cursa de forma asimptomàtica en la majoria de casos. El 20% dels nens negativitzen el ARN del VHC en els tres primers anys de vida^{33,50}.
- f) La **transmissió familiar**, el contacte domèstic també s'ha afegit com una causa d'infecció. Les famílies poden presentar taxes d'anticossos del VHC majors que la població general, que augmenten la prevalença a

major temps de convivència però s'ha vist que podria estar en relació en compartir hàbits com UDVP ⁴.

- g) La ***transmissió per tatuatges i transgressions cutànies*** podrien transmetre el VHC, com piercings o acupuntura, ja que s'ha trobat persones que ho presenten com a únic factor de risc. Sembla que el risc associat no deu ser molt elevat, ja que no tots els estudis han demostrat associació. És evident que suposa un risc realitzar aquests procediments en establiments que no compleixen amb la normativa vigent ³⁵.

3. HISTÒRIA NATURAL I MANIFESTACIONS EXTRA-HEPÀTIQUES DE LA INFECCIÓ PEL VHC

La història natural de la infecció pel virus de l' hepatitis C és un dels aspectes menys coneguts d'una malaltia que es comporta com una patologia crònica amb un discurs clínic variable. És un virus heterogeni on hi haurà casos que progressaran a cirrosi hepàtica i les seves complicacions en període de temps no definit, i altres casos seguiran un curs benigne i sense complicacions ⁵¹.

3.1 HEPATITIS AGUDA

La infecció aguda pel VHC acostuma a ser asintomàtica en un 50-90% dels casos pel que existeix un elevat nombre de pacients sense diagnosticar. A Europa el VHC és responsable de fins el 10% dels casos d'hepatitis aguda. La incidència ha disminuït, tot i que sembla que hi ha infraestimació pels casos asintomàtics ^{9,52}.

La infecció aguda succeeix en un temps d'incubació variable de 15 a 160 dies (mitja de set setmanes). Els símptomes prodròmics són sistèmics i variables. L'aparició d'icterícia pot anar precedida per una o dues setmanes d'anorèxia, nàusees i vòmits, astènia, artràlgies, miàlgies, cefalea, fotofòbia i faringitis, així com alteracions del gust i de l'olfacte. Es pot apreciar colúria i acòlia d'un a cinc

dies abans de l'aparició de la icterícia clínica. Hi ha hepatomegàlia i pot haver dolor a hipocondri dret. Un 10-20% del pacients tenen esplenomegàlia i adenopaties laterocervicals. L'elevació de les transaminases sols detectar-se entre dues i vuit setmanes i pot assolir valors deu vegades superiors als normals. Els anticossos enfront el VHC apareixen aproximadament al mateix temps que els símptomes, tot i que un 30% dels pacients no tenen anti-VHC en aquest moment. El marcador més precoç d'infecció és la presència d'ARN del VHC, que es manifesta entre una i dues setmanes després de l'exposició. Tot i que la infecció aguda per VHC pot ser greu, els casos fulminants no són freqüents. La fase de recuperació post-ictèrica, es perllonga de dues a dotze setmanes ^{33,53}.

Aproximadament de dotze setmanes a sis mesos després del diagnòstic, evolucionarà a una hepatitis crònica fins al 85% dels casos, representant una causa important de morbiditat i mortalitat. L'eliminació espontània es produeix en el 23-44% dels pacients i s'ha vist sobretot en pacients amb malaltia simptomàtica, icterícia o símptomes pseudogripals, que semblen experimentar una major eliminació viral espontània així com aquells que presenten una disminució ràpida de la càrrega viral ^{33,54-57} (figura 7).

Actualment s'ha descrit des del punt de vista genètic, un polimorfisme pel gen que codifica la interleukina (IL28B) al cromosoma 19 que prediu l'eliminació viral espontània, així com un major percentatge de resposta viral al tractament anti-VHC en el pacient monoïnfectat ⁵⁸.

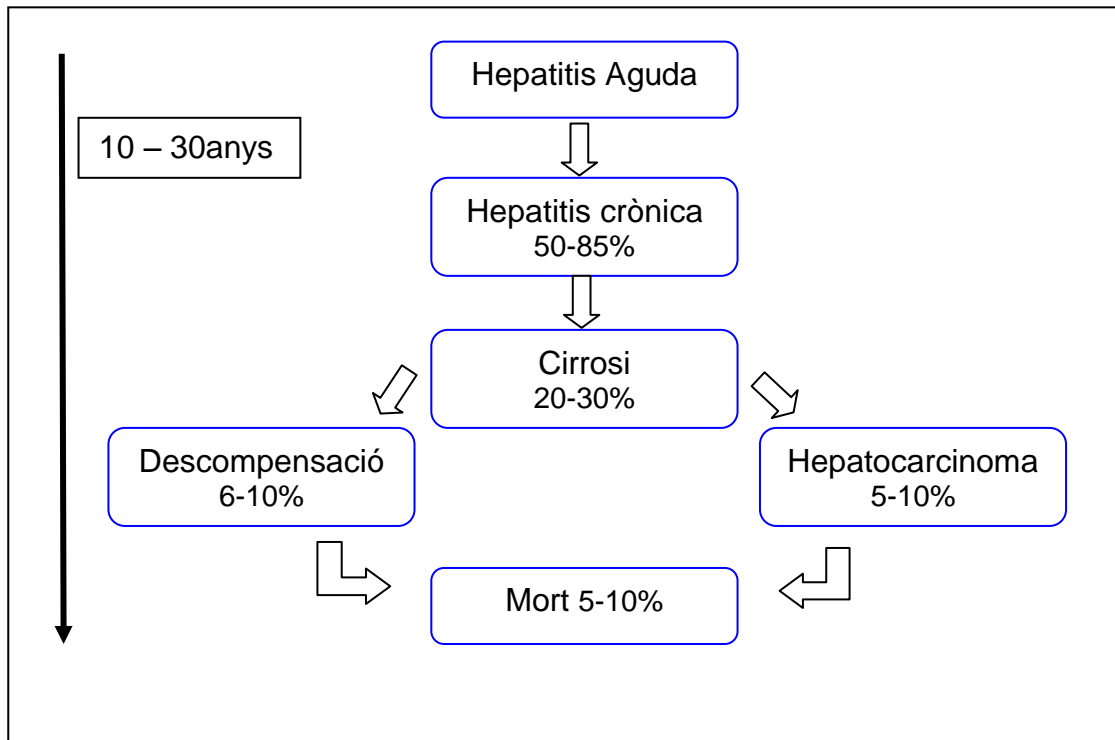


Figura 7. Història natural de la hepatitis C⁵¹.

3.2 HEPATITIS CRÒNICA

L'evolució a infecció crònica es dona a la major part dels casos i es caracteritza per un perllongat període en el qual no hi ha símptomes. S'associa amb graus variables d'inflamació hepàtica i progressió a fibrosi independentment del genotip i de la càrrega viral ⁵³.

La cronicitat de la infecció està condicionada per una sèrie de factors que poden incidir:

- a) **L' edat del pacient en el moment de contraure la infecció:** a edats més joves, taxes més baixes de cronicitat ⁵⁹.
- b) **Sexe:** la taxa de cronicitat sembla ser menor en dones, sobretot si són joves ⁵⁹.
- c) **Raça:** és significativament superior en afroamericans que en caucàsics o hispans, així com hi ha més risc de desenvolupar hepatocarcinoma (HC) a la població negra i asiàtica ⁶⁰.

- d) **Icterícia i resposta immune:** com hem comentat, els pacients amb icterícia evolucionen amb menys freqüència a hepatitis crònica que els que no ho presenten, fet que probablement constati una bona resposta immune.
- e) **La quantitat de virus transmès:** una entrada massiva s'associa a un major risc de cronicitat mentre que l'entrada d'un petit inòcul (coll d'ampolla genètic) suposa una reducció a l'atzar de la variabilitat i una menor capacitat del virus per persistir ³⁵.

Ens trobem amb un grup heterogeni de pacients amb hepatitis crònica:

- pacients amb nivells normals de transaminases i sense evidència de dany hepàtic.
- pacients amb transaminases persistentment elevades, però sense signes de progressió de la malaltia hepàtica.
- pacients que progressaran a cirrosi, n'hi haurà que tindran malaltia compensada i d'altres que evolucionaran a fallo hepàtic o HC.

Existeixen diferències pel que fa al grau de lesió hepàtica entre els pacients amb hepatitis crònica. L'estadiatge de l'hepatitis crònica es realitza en funció de l'activitat i la fibrosi mitjançant sistemes de puntuació. Un dels més emprats als estudis és l'escala METAVIR que valora dues puntuacions; una per l'activitat necroinflamatòria (A0-A3) i l'altra per l'estadi de fibrosis (F0-F4). L'estadi de fibrosi marca la vulnerabilitat del pacient per la lesió hepàtica i prediu la probabilitat de progressió a cirrosi així com la velocitat de progressió. Hi ha una sèrie de cofactors associats amb la progressió a cirrosi que es descriuen a continuació^{61,62}:

- a) **Factors vírics:** ni la càrrega viral ni el genotip ni la quasiespècie s'han associat al grau de fibrosi en el moment de la biòpsia. Només el genotip 3 podria tenir alguna relació per l'associació entre esteatosi i aquest genotip concret.

⇒ Càrrega viral

- ⇒ Genotip
- ⇒ Quasiespècies

b) Factors de l'hoste:

- ⇒ Edat: diversos estudis han demostrat que existeix una correlació entre l'edat en què es contrau la infecció i la fibrosi. Els pacients que s'infecten a partir dels 40 anys tenen més probabilitats de desenvolupar una fibrosi que els que s'infecten abans, probablement en relació a major vulnerabilitat a factors ambientals.
- ⇒ Sexe: s'ha observat que els homes presenten una progressió a fibrosi deu cops més ràpida que les dones, probablement en relació amb les hormones femenines com l'estrogen.
- ⇒ Raça: hi ha evidències que la cirrosi és menor en afroamericans que caucàsics, tot i que aquest grup té una major taxa d'infecció, de progressió a hepatitis crònica i menys resposta al tractament.
- ⇒ Coinfecció: per aquells virus que comparteixen vies de transmissió com el VIH i el VHB, sobretot si hi ha major immunosupressió.
- ⇒ Factors genètics: s'ha estudiat la influència genètica i s'ha vist que alguns antígens d'histocompatibilitat (HLA) de classe I i II s'associen amb una major progressió (B54, DRB*0405 i DQB1*0401) i altres amb una activitat molt baixa d'hepatitis i transaminases normals. Altres factors associats a major progressió són els polimorfismes als gens del factor de transformació de creixement β i angiotensina II.
- ⇒ Condicions associades:
 - *Sobrecàrrega de ferro*: s'ha associat amb progressió però també amb menor resposta al tractament.
 - *Esteatosi/esteatohepatitis*: en diversos estudis s'ha associat amb la severitat de l'activitat necroinflamatòria com amb la fibrosi.
 - *Diabetis*: tot i que la cirrosi hepàtica indueix alteracions del metabolisme de la glucosa, sembla ser que la

hiperglucèmia no té un paper important a iniciar la fibrogènesi sinó a mantenir-la⁶³.

- *Obesitat*: els pacients obesos amb hepatitis crònica C (HCC) tenen més fibrosi que els no obesos, però sembla que aquesta relació no és independent d'altres factors com la hiperglucèmia o la diabetis.

c) Factors externs:

- ⇒ Alcohol: és un dels factors que més influeix en la progressió sobretot en aquells amb una ingesta elevada i de forma continuada d'una manera sinèrgica.
- ⇒ Tabac: és difícil de determinar ja que normalment es troba associat al consum d'alcohol.
- ⇒ Altres: hi pot haver altres factors ambientals que predisposin però que encara no es coneixen amb exactitud.

3.3 COMPLICACIONS A LLARG TERMINI

Diversos estudis han demostrat de manera consistent que al voltant del 20% dels casos la malaltia desenvolupa un curs progressiu fins a la cirrosi hepàtica als 20 anys i que el 15% d'aquests pacients amb cirrosi desenvoluparà un HC. La probabilitat acumulada de presentar un episodi de descompensació clínica és del 5% durant el primer any però augmenta fins a un 30% als deu anys de diagnòstic de la cirrosi ^{52,64-65}. El risc d'aparició d'HC està en relació amb la cirrosi, tot i que hi ha estudis que constaten que la infecció pel VHC ja té un paper en la hepatocarcinogènesi ^{66,67}.

Molts pacients desconeixen la infecció pel VHC en el moment en què es presenten complicacions de la malaltia hepàtica terminal (ascites, hemorràgia digestiva alta per varius o per gastropatia de la hipertensió portal, la síndrome hepatorenal o l'encefalopatia hepàtica) o desenvolupen un HC. Les morts en relació a les complicacions per la cirrosi tenen una incidència d'un 4% l'any,

mentre que la incidència d'HC és d' 1-5% per any. Els pacients diagnosticats d'HC tenen un 33% de probabilitats de mort durant el primer any^{52, 68}.

S'estima que el VHC és el responsable del 27% de les cirrosi i el 25% d'HC mundials⁶. La infecció crònica pel VHC ha esdevingut la primera causa de càncer hepàtic a Europa⁵². A Espanya representa la causa més freqüent de cirrosi hepàtica i d'HC, i és la primera causa de transplantament hepàtic¹².

3.4 MANIFESTACIONS EXTRAHEPÀTIQUES

S'han descrit manifestacions extrahepàtiques dins de la història natural de l'hepatitis C amb una probabilitat entre el 40-74% de poder presentar-se, almenys una d'aquestes, durant el curs de la malaltia⁶⁹.

Es poden classificar en quatre grups en funció del grau d'implicació del virus en la patogènesi. A continuació es comenten algunes d'aquestes manifestacions⁷⁰:

- a) **Crioglobulinèmia mixta:** un dels teixits amb què el VHC té més afinitat és el teixit limfàtic, de manera que una de les alteracions immunes que podria correspondre a la infecció és l'activació policlonal o monoclonal responsable de la crioglobulinèmia mixta, primera manifestació que es va descriure i més coneguda..
- b) **Trastorns limfoproliferatius:** el virus s'uneix a la superfície del limfòcit B, aconsegueix la seva activació, produeix una transformació maligna i desenvolupa un limfoma no Hodgkin de cèl·lules B. S'ha vist en diversos estudis que la prevalença de VHC en pacients amb limfoma no Hodgkin era del 15%, major a la de la població general i pacients amb altres malalties hematològiques.
- c) **Manifestacions cutànies:** com la porfíria cutània tarda, el líquen pla o el càncer oral.

- d) **Manifestacions endocrines:** relació amb la malaltia tiroïdal autoimmune i amb la diabetis mellitus tipus 2 ja que es produeix una resistència a la insulina amb deficiència en secreció d'aquesta.
- e) **Altres manifestacions amb menys associació:** reumatològiques (com la síndrome de Sjögren, artritis), miocardiopaties, pneumonitis intersticial idiopàtica, manifestacions oculars com la retinopatia isquèmica i la púrpura trombocitopènica idiopàtica.

4. DIAGNÒSTIC I CRIBATGE DEL VHC

4.1 EINES DIAGNÒSTIQUES

4.1.1 HEPATITIS AGUDA

Respecte al perfil hepàtic, l'elevació d'aminotransferases s'inicia a la fase prodròmica de l'hepatitis abans de l'augment de la bilirubina. Analíticament es pot observar transitòriament, neutropènia, limfopènia seguides de limfocitosi relativa. Són freqüents el limfòcits atípics durant la fase aguda. També en aquesta fase, es poden detectar anticossos anti-múscul llis, antinuclears i altres components cel·lulars, factor reumatoidal i anticossos heteròfils a títols baixos. És comú una lleugera elevació de gammaglobulines³³.

El diagnòstic de la infecció aguda es basa en la detecció de l'ARN del VHC per PCR amb la documentació de l'existència d'una seroconversió dels anticossos del VHC (anti-VHC) (figura 8).

La detecció d'ARN del virus es pot fer durant la primera o segona setmana d'exposició i el seu nivell augmenta fins assolir un màxim abans d'aparèixer els signes biològics d'hepatitis aguda. Després desapareix ràpidament en els casos de resolució espontània o descendeix fins a estabilizar-se en els pacients que desenvoluparan una infecció crònica. Però no és infreqüent que en aquesta

fase aguda els nivells d'ARN oscil·lin, fins i tot podent ser indetectables en algun moment. Per aquest motiu, un test negatiu per ARN-VHC ha de repetir-se transcorregudes 2-3 setmanes per assegurar-se que s'ha produït una eradicació viral espontània i sostinguda.

Habitualment s'utilitzen les tècniques qualitatives d'amplificació de gens, la PCR de transcripció inversa a temps real que pot detectar quantitats molt petites d'ARN del VHC (fins a 10 unitats internacionals (UI) / ml) i quantificar amb precisió l'ARN del VHC fins a nivells aproximadament de 10⁷ UI / ml^{52,71}.

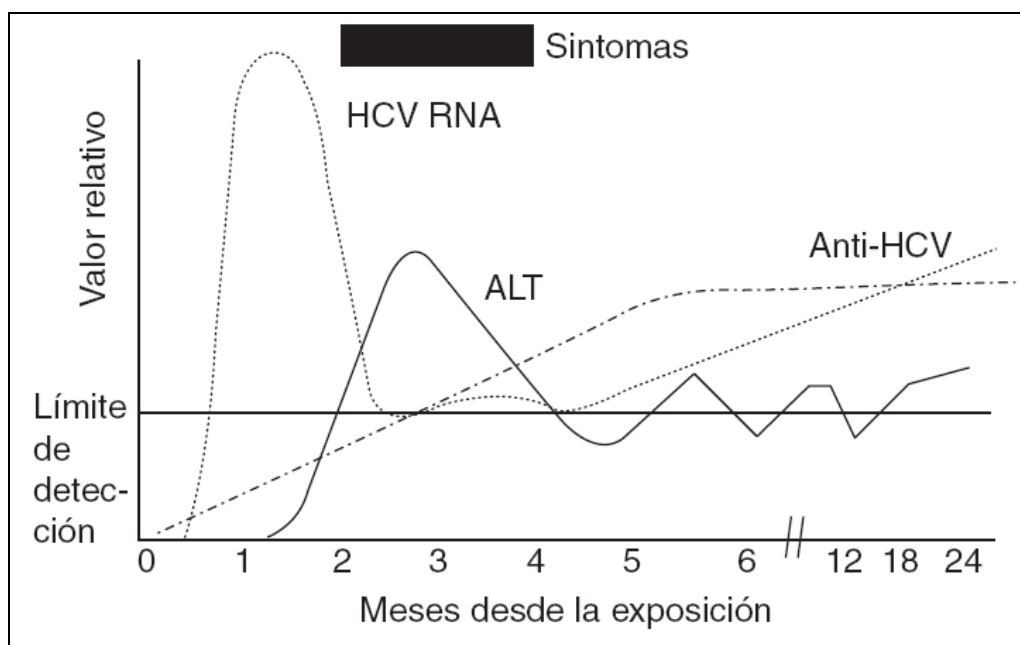


Figura 8. Evolució analítica del VHC³³.

Els anticossos anti-VHC es detecten a les 6-8 setmanes de la infecció, tot i que es poden endarrerir fins a nou mesos. A la pràctica clínica habitual és difícil conèixer l'estat serològic previ d'un pacient afectat per una hepatitis aguda pel VHC, per la qual cosa en poques ocasions podem objectivar la seroconversió que ens donés el diagnòstic de certesa d'una hepatitis aguda. Per aquest motiu, s'estableixen uns criteris addicionals que donen suport al diagnòstic de sospita; elevació d'ALT >10-20 vegades el límit superior del normal, la sospita d'un contacte de risc amb el VHC en els darrers sis mesos i descartar altra causa de dany hepàtic³³.

Donat que la infecció aguda i l'aparició d'anti-VHC (seroconversió) perceptible per tècniques d'immunoanàlisi succeeix entre 6 i 8 setmanes després de l'exposició (període finestra), la determinació d'ARN-VHC o antigen del core permet identificar la infecció pel VHC durant el període finestra, abans de l'aparició d'anticossos, per la qual cosa és especialment útil en donats de sang, en pacients amb hepatitis aguda seronegativa o després d'exposició accidental percutània a sang contaminada (Taula 1).

Taula 1. Criteris proposats pel diagnòstic d'hepatitis aguda C ³³.

Criteris majors	<ul style="list-style-type: none"> - Detecció d' ARN del VHC al sèrum en un pacient amb un VHC negatiu prèviament. - Seroconversió d'anti-VHC negatiu a positiu.
Criteris secundaris	<ul style="list-style-type: none"> - Nivells d'ALT >10-20 cops al límit superior del normal. - Sospita d'un contacte de risc amb el VHC els 6 darrers mesos. - Descartar altra causa de dany hepàtic.
Consideracions addicionals	<ul style="list-style-type: none"> - Aparició sobtada de malaltia hepàtica. - Repetició de les proves RIBA (assaig d'immunoblot recombinant) que mostrin un augment en el número de proteïnes reactives.

4.1.2 HEPATITIS CRÒNICA

El diagnòstic de la infecció crònica pel virus de la hepatitis C es basa en la presència d'anticossos anti-VHC, detectats per test d'enzims immunoanàlisi (ELISA) i l'ARN del VHC detectat per tècniques de detecció molecular (límit més baix de detecció <50IU/mL). La detecció del RNA viral és essencial per al tractament amb una determinació quantitativa abans d'iniciar-lo.

És important determinar anticossos anti-VHC en aquells pacients amb transaminases elevades per poder diagnosticar l'HCC. En aquells casos amb HCC s'ha de determinar l'ARN del VHC i valorar el grau de lesió hepàtica mitjançant proves de funció hepàtica. És important l'avaluació de la fibrosi

hepàtica per decidir tractament i establir un pronòstic. La biòpsia hepàtica segueix considerant el mètode de referència per avaluar tant el grau d'inflamació com l'estadi de fibrosi, tot i que han sorgit tècniques no invasives com l'elastografia hepàtica transitòria amb bon rendiment per diagnosticar fibrosi significativa o cirrosi⁷² (Taula 2).

Taula 2. Interpretació dels marcadors VHC³³.

Anti-VHC	ARN-VHC	Interpretació
Positiu	Positiu	Hepatitis aguda o crònica
Positiu	Negatiu	Hepatitis resolta Hepatitis aguda C durant període virèmia baixa
Negatiu	Positiu	Primera fase infecció aguda Hepatitis crònica en immunodeprimits
Negatiu	Negatiu	Absència d'infecció VHC

4.2 CRIBATGE DE L'HEPATITIS

Realitzar el cribatge serològic d'anticossos no és fiable durant la infecció inicial, ja que aquests anticossos poden trigar fins a dotze setmanes després de l'exposició a detectar-se. A més poden existir falsos positius anti-VHC en pacients amb factor reumatoidal. Aquí es pot realitzar un assaig d'immunoblot recombinant (RIBA) de confirmació, per establir les proteïnes específiques a què es dirigeix l'anti-VHC³³. Així, per a la detecció de nous casos d'HAC, és necessari un alt índex de sospita clínica i un seguiment serològic i virològic estret.

D'altra banda, un elevat percentatge de casos d'HCC es pot diagnosticar per:

- Seguiment d'una HAC que no s'elimina espontàniament, tant les que tenen expressió clínica com les subclíniques⁴⁰.

- b) Descobriment de positivitat d' anti-VHC i augment de les transaminases en una donació altruista de sang⁷³⁻⁷⁵, en pacients amb tractament amb hemodiàlisi⁷⁶⁻⁷⁸, dones embarassades⁷⁹, grups d'alt risc com treballadors d' institucions sanitàries^{80,81}, addictes a drogues per via parenteral^{82,83}, pacients infectats amb VIH^{84,85}, població immigrant^{40,86-88}, i per infecció nosocomial^{40,89} o descobriment “casual” en un estudi per hepatopatia de recent descobriment.

Es recomana realització de cribatge pel VHC en pacients amb major risc mitjançant la determinació d'anticossos anti-VHC⁸⁹ (taula 3):

Taula 3. Persones a les que es recomana realització de test de cribatge del VHC^{89,90}.

Persones usuàries de drogues per via parenteral en l'actualitat o en el passat, incloent aquelles amb un sol cop i que no es consideren usuaris

Persones amb les que s'associa una elevada prevalença de VHC;

- Persones infectades pel VIH.
- Persones hemofíliques que van rebre tractament abans de 1987.
- Persones que han realitzat hemodiàlisi.
- Persones amb hipertransaminassèmia no filiada.

Persones amb transplantament o transfusió sanguínia abans de 1992, incloent:

- Persones que haguessin estat informades que havien estat receptors d'una transfusió d'un donant que s'hagués diagnosticat VHC posteriorment.
- Persones que reben transfusió de sang o hemoderivats.
- Persones receptors d'un transplantament.

Fills de mares infectades pel VHC.

Personal sanitari amb antecedent de punxada accidental o esquitxada a mucoses d'un VHC positiu.

Inhaladors de cocaïna per via intranasal.

Persones amb múltiples parelles sexuals.

Contactes sexuals amb portadors.

5. TRACTAMENT DE L' HEPATITIS CRÒNICA PEL VHC

5. 1 INTRODUCCIÓ

El tractament de la infecció crònica pel VHC pretén eliminar el virus de la sang, normalitzar les proves de funció hepàtica, reduir la inflamació i/o fibrosi del fetge i així, detenir la progressió de la malaltia a cirrosi i HC, és a dir, evitar les complicacions tardanes de la malaltia ⁵³.

L'objectiu del tractament de l'HCC és aconseguir una resposta viral sostinguda (RVS), definida com l'absència d'ARN-VHC al sèrum 6 mesos després de la finalització del tractament^{53,91}.

L'eliminació del virus comporta una disminució en el risc de transmissió de la malaltia . S'ha comprovat que la RVS s'associa amb una millora en la qualitat de vida del pacient, el manteniment de l'eradicació viral a llarg termini, una millora de la histologia hepàtica evident, una disminució de la mortalitat amb disminució de les complicacions de la cirrosi i disminució de la mortalitat de causa hepàtica i una disminució en el desenvolupament d'HC⁹¹.

Durant els darrers deu anys s'han produït avanços molt importants en el tractament de l'HCC, especialment en relació amb el tractament combinat de l'interferó i la ribavirina (RBV), i amb la introducció dels interferons pegilats. La taxa de RVS ha millorat de manera espectacular passant del voltant del 6% en els pacients tractats amb interferó alfa estàndard en monoteràpia, a més del 60% en els pacients tractats amb la combinació interferó pegilat alfa (Peg-IFN) i RBV, que és actualment el tractament d'elecció en l' hepatitis crònica C⁹¹⁻⁹⁴.

La causa principal de l'extensa prevalença, ràpida evolució i poder d'adaptació del virus és resultat de l'enorme variabilitat genètica que presenta, fruit de la seva elevada taxa de mutacions, elevats nivells de replicació i de la seva naturalesa en quasisespècies, i suggereix el disseny de teràpies combinades, en cap cas en monoteràpia o en teràpia seqüencial⁵.

5.2 CRITERIS PER AL TRACTAMENT

Inicialment hem de considerar que tot pacient amb HCC és tributari de rebre tractament antiviral, sempre que el pacient desitgi rebre'l i no existeixi cap contraindicació. Des del punt de vista histològic, és important tractar aquells pacients amb un índex de fibrosi superior a F2⁵³.

Un cop s'ha efectuat la indicació es farà la petició al Consell Assessor sobre el Tractament Farmacològic de les Hepatitis Víriques que realitza un estudi individualitzat de cada cas i les seves circumstàncies clíniques, per tal d'emetre un informe sobre el tractament antiviral sol·licitat.

El tractament està indicat en^{53, 95}:

- Hepatitis cròniques no tractades prèviament.
- Hepatitis cròniques que hagin fet un tractament previ incomplet (<80% durada prescrita) amb interferó (INF) o Peg-INF, amb o sense RBV, ja que la falta de resposta pot ser deguda a no haver completat la pauta prescrita.
- Hepatitis cròniques de pacients que hagin rebut tractament amb INF no pegilat, en presència o no de RBV, i que no hagin respost o que hagin experimentat una recidiva després de l'èxit del primer tractament, donat que un nombre important de pacients assoleixen una RVS amb un segon tractament.
- Hepatitis cròniques de pacients que hagin rebut tractament amb Peg-INF en absència de RBV i que no hagin respost o que hagin experimentat una recidiva després de l'èxit del primer tractament, donat que un nombre important de pacients assoleixen una RVS amb un segon tractament.

- Hepatitis cròniques de pacients que hagin rebut tractament amb Peg-INF i RBV i que hagin experimentat una recidiva després d'assolir nivells d'ARN-VHC indetectables durant el tractament, donat que un nombre important de pacients assoleixen una RVS amb un segon tractament.

Les decisions de tractament s'haurien d'individualitzar basant-nos en la severitat de la malaltia, el potencial d' efectes secundaris seriosos, la probabilitat de resposta al tractament, la presència de condicions de comorbiditat i la disponibilitat del pacient per al tractament . Per als pacients en qui la histologia està disponible, el tractament s'indica per als que tenen fibrosi significativa, per sobre de F2 de l'escala METAVIR, o cirrosi compensada que no tenen contraindicacions.

5.3 FÀRMACS PEL TRACTAMENT

La durada del tractament antiviral i la dosi de RBV en pacients amb HCC s'ha establert des de fa anys en funció del genotip responsable de la infecció. D'aquesta manera la durada del tractament combinat amb Peg-IFN més RBV és de 48 setmanes pels genotips 1 i 4, mentre que els genotips 2 i 3 es tracten durant 24 setmanes amb dosis de RBV menors. Les taxes de RVS obtinguda amb aquestes pautes són del 42-51% pel genotip 1 i del 76-82 pel genotip 2 i 3, en aquests últims la taxa de RVS no millora perllongant el tractament a 48 setmanes ni amb major dosi de RBV^{53,96}.

L'interferó no inhibeix directament la replicació del VHC, però indueix l'expressió d'un gran número de gens que limiten la replicació del VHC. No es coneix encara el mecanisme d'acció de la RBV, ja que tot i tenir una baixa activitat antiviral per ella mateixa, incrementa en un 50% el percentatge de pacients que responen de manera sostinguda al tractament amb INF- α , de manera que podria actuar establint mecanismes intracel·lulars d'acció de l'IFN- α .

Per millorar l'eficàcia del tractament actual anti-VHC, s'han desenvolupat teràpies antivirals específiques contra noves dianes (STAT-C, specifically

targeted antiviral therapy C), utilitzant petits pèptids contra enzims claus per la replicació i funció del VHC, especialment contra el domini proteasa de NS3 i contra el domini ARN-polimerasa ARN-dependent de NS5B. La facilitat amb què poden aparèixer mutants de resistència fa que l'objectiu sigui combinar múltiples agents amb diferent mecanisme d'acció, mai en teràpia seqüencial ja que afavoriria l'aparició de resistents múltiples⁹⁷.

Actualment, la introducció de nous agents antivirals directes obre una porta en pacients infectats pel genotip 1 a una major taxa de RVS tant en els que no han rebut tractament (65-79%), com en aquells que amb el tractament convencional han patit recaiguda en finalitzar-lo, han presentat una resposta parcial o no han presentat resposta nul·la (50%)⁹⁸⁻⁹⁹.

Aquests nous agents són el telaprevir⁹⁷ i el boceprevir⁹⁸ i actuen bloquejant l'activitat de la serin-proteasa del virus C i provoquen una ràpida i profunda inhibició de la replicació del virus C, però el seu efecte es veu truncat per la ràpida aparició de resistències que fa que no es pugui utilitzar com a monoteràpia. Malgrat tot, la seva combinació amb Peg-INF i RBV permet minimitzar aquest problema. Per tant el nou esquema terapèutic per al tractament dels malalts amb infecció crònica del VHC i genotip 1 consisteix en la triple teràpia (Peg-INF, RBV i teleprevir o boceprevir) ,segons es mostra en la taula 4. La taxa d' RVS amb aquesta pauta és del 70% superior a l' obtinguda amb la teràpia convencional. A més, donat que la resposta és molt immediata, permet una durada del tractament més curta. Si a les 12 setmanes de la triple teràpia no s'ha aconseguit una resposta virològica suficient s'ha de interrompre el tractament. Malgrat que aquesta pauta és molt més efectiva la seva utilització es més complexa ja que tant el telaprevir com el boceprevir s'han d'administrar en tres dosis diàries, i això pot ocasionar problemes en el compliment terapèutic i, el que és més important, els dos fàrmacs augmenten sensiblement la toxicitat del tractament degut, entre altres motius, a un increment de l'anèmia i, en el cas del telaprevir, a efectes adversos cutanis. Malgrat que en la teràpia convencional s'aconsegueix la curació de molts malats, la introducció d'aquests nous agents farà necessari en un futur immediat establir noves guies terapèutiques per a l'ús d'aquests fàrmacs en

pacients amb genotip 1 no tractats prèviament i, a més, en molts pacients amb genotip 1 que no es van curar amb el tractament convencional, el tractament amb la triple teràpia augmentarà sensiblement la probabilitat de curació^{99,100}, malgrat que aquesta continua essent baixa en els vertaders no responedors virològics amb fibrosi hepàtica avançada.

Taula 4. Tractament de l'hepatitis C al 2012¹⁰¹

Genotips 2 i 3:

Interferó- α pegilat 2a 180 μ g o α -2b 80-120 μ g / setmana

Ribavirina 800-1200 mg repartits en dues vegades/12 hores

Duració estàndard: 24 setmanes

Genotip 4:

Interferó- α pegilat 2a 180 μ g o α -2b 80-120 μ g / setmana

Ribavirina 1000-1200 mg repartits en dues vegades/12 hores

Duració estàndard: 48 setmanes

Genotip 1:

Interferó- α pegilat 2a 180 μ g o α -2b 80-120 μ g / setmana

Ribavirina 1000-1200 mg repartits en dues vegades/12 hores

Telaprevir 750 mg/8 hores

Duració: interferó pegilat i ribavirina 24 o 48 setmanes*

Telaprevir: 12 setmanes inicials

o

Interferó- α pegilat 2a 180 μ g o α -2b 80-120 μ g / setmana

Ribavirina 1000-1200 mg repartits en dues vegades/12 hores

Boceprevir 800 mg/8 hores

Duració: interferó pegilat , ribavirina i boceprevir 24 o 48 setmanes*

* El tractament es pot escurçar a 24 setmanes a aquells pacients en els que el ARN-VHC es fa indetectable de forma precoç (setmanes 4 a 8) i es manté negatiu durant el curs del tractament.

JUSTIFICACIÓ

Se sap que hi ha un percentatge important de persones que tenen el VHC i no ho saben i per tant sembla raonable que la detecció de nous casos, implicaria que es poguessin beneficiar dels tractaments existents i arribar a la curació en fases precoces abans de desenvolupar complicacions a llarg termini. És aquí on els metges de família podríem representar un paper clau en aquesta recerca intencionada.

Tot i això, en el nostre sistema de salut no s'efectua un examen sistemàtic per a la detecció de casos ocults ni en la població amb factors de risc d'estar infectada, sobretot per via hematològica, ni a través d'un cribatge més universal.

Fins ara no s'ha realitzat cap estudi de cribatge en població assistida a l'Atenció Primària en tot el territori nacional, les dades sobre prevalença del VHC s'han obtingut a partir d'enquestes poblacionals i, a més, són una mica antigues.

L'hepatitis C, com hem revisat en la introducció, reuneix els criteris de l'OMS que justifiquen el cribatge d'una malaltia determinada:

- ✓ Constitueix un problema de salut pública.
- ✓ Es coneix la seva història natural.
- ✓ Té un tractament eficaç.
- ✓ Disposem de criteris definits per al seu diagnòstic.
- ✓ Els mètodes diagnòstics són acceptables per a la població.
- ✓ El cribatge ha d'aportar beneficis en termes de salut pública.

Malgrat que l'hepatitis C constitueix un dels camps d'investigació clínica i terapèutica més importants dels hepatòlegs, fa falta una mobilització més potent per combatre aquesta malaltia, amb una implicació activa dels departaments de salut pública, dels hepatòlegs, els metges d'atenció primària i de les associacions de pacients, a partir de la convicció que l'hepatitis C és un problema sanitari de la màxima importància que requereix l'esforç de tots amb una atenció integral. Totes aquestes premisses justifiquen la recerca de la

factibilitat que poden comportar els programes de cribatge sistemàtic de l'hepatitis C en l'àmbit d'atenció primària.

En base a això, ens hem proposat realitzar un estudi poblacional on s'avalua el mètode més eficaç per a la detecció de casos desconeguts d'individus infectats pel VHC en l'àmbit de l'Atenció Primària, mitjançant tres estratègies específiques.

MATERIAL I MÈTODES

DISSENY DE L'ESTUDI

S'ha realitzat un estudi prospectiu, observacional i multicèntric en l'àmbit de l'Atenció Primària per avaluar l'eficàcia de tres estratègies de detecció de la infecció oculta pel virus de l'hepatitis C.

Aquest estudi s'ha fet en col·laboració entre l'Institut Català de la Salut, la Fundació IDIAP Jordi Gol i el Servei d'Hepatologia de l'Hospital Clínic de Barcelona.

La població d'estudi que s'ha inclòs són pacients d'ambdós sexes i d'edat superior als 18 anys que provenien de;

- quatre centres d'atenció primària de l'Àmbit Metropolitana Nord (ABS Vilassar de Mar, ABS Vilassar de Dalt, ABS Premià de Mar, ABS Gatassa).
- el centre d'atenció primària de Cassà de la Selva i els seus consultoris adscrits que pertanyen a l'Institut d'Assistència Sanitària de Girona (Llagostera, Caldes de la Malavella, Riudellots, Quart).

Es van triar dues estratègies unidireccionals i indirectes mitjançant tècniques visuals informatives: enviament d'una carta i col·locació pòsters i distribució de díptics als centres d'atenció primària, i una tercera estratègia bidireccional a partir del contacte telefònic.

Per assignar els ABS a cadascuna de les estratègies, es va tenir en compte que tinguessin un perfil similar des del punt de vista de les característiques sociodemogràfiques com el nivell socioeconòmic i la distribució de població immigrant, per tal de poder garantir la comparabilitat entre elles.

Es va calcular la mida de la mostra en base a la prevalença de positivitat d'anti-VHC en la població general de Catalunya.

Càlcul de la mostra:

Assumint una població de 15000 habitants per ABS (>18 anys), un interval de confiança del 95%, contrastos bilaterals i una prevalença estimada (\pm precisió) d'infecció crònica per hepatitis C del 2.5% ($\pm 1.25\%$) a la població general, del 3% ($\pm 1.5\%$) a la població atesa i del 8% ($\pm 4\%$) a la població amb transaminases elevades, i unes pèrdues (no participació) esperades del 50%, 30% i 0% respectivament per cada branca, caldrà convidar a participar a 1153 subjectes de la població general, 693 de la població atesa i 176 amb transaminases altes, totalitzant 2022 pacients, per calcular la prevalença en cada branca.

METODOLOGIA

Per realitzar l'estudi es van triar tres estratègies diagnòstiques específiques que es descriuen a continuació:

ESTRATEGIA 1

L'estratègia 1 va consistir en un cribatge universal d'anti-VHC a una mostra representativa de tota la població de referència de dues ABS, invitant a participar als individus mitjançant carta per correu.

Es van assignar les dues poblacions de Vilassar de Mar i Vilassar de Dalt amb una població adulta d'unes 22.000 persones. A aquests individus se'ls va invitar de forma voluntària a participar en l'estudi mitjançant l'enviament d'una carta (figura 9) on se'ls explicava de forma entenedora la importància que té la infecció del VHC i la necessitat de la seva detecció, així com la possibilitat de tractament posterior pel tal d'eradicar-lo i evitar que evolucioni cap a formes cròniques. Aquesta carta es va redactar tant en català com en castellà.

Durant el període d'estudi es van enviar setmanalment dues-centes cartes des de la Unitat de Suport de Recerca de Metropolitana Nord. A les cartes

s'especificava que aquells subjectes que volguessin participar, havien d'adreçar-se al seu centre d'atenció primària per demanar hora o bé contactar telefònicament.

Per aquest motiu es va obrir una agenda específica en cada ambulatori i es citaven els pacients que ho sol·licitaven. Es va contractar personal d'infermeria expressament entrenats per a aquest estudi, sense necessitat d'intervenció del seu metge de família, i s'encarregaven de rebre els pacients, els explicaven l'estudi, sol·licitaven consentiment informat, realitzaven la visita i feien petició d'analítica.

Posteriorment, s'informava els pacients de manera telefònica dels resultats de les analítiques tant si tenien el VHC com si no el tenien. En els casos anti-VHC positius se'ls determinava l'ARN-VHC i, en cas de ser positiu, se'ls derivava a la consulta del seu metge de família per explicar-los els resultats i derivar-los a la medicina hospitalària per valorar la possibilitat o no de tractament.

En la figura 10 es mostra de forma esquemàtica els diferents passos que es van seguir en l'estratègia 1.

NOM COGNOM COGNOM
ADREÇA
CODI POSTAL LOCALITAT

Benvolgut senyor,
Benvolguda senyora,

L'Institut Català de la Salut i l'Hospital Clínic de Barcelona porten a terme un estudi sobre l'hepatitis C que es fa a diversos centres d'atenció primària del Maresme. L'hepatitis C és una malaltia crònica que no presenta símptomes i que del 10 al 20 dels casos pot produir una cirrosi hepàtica.

Actualment, entre un 2 i un 5 per cent de la població de Catalunya de més de 30 anys està infectada pel virus de l'hepatitis C i gran part dels afectats no ho saben. L'única manera de saber si es pateix o no aquesta malaltia és mitjançant una anàlisi de sang. El tractament actual de l'hepatitis C és eficaç en un 50 per cent dels casos.

Aquest estudi, que porten a terme la Unitat de Suport a la Recerca de la Gerència Territorial Metropolitana Nord, de l'Institut Català de la Salut, i el Servei d'Hepatologia de l'Hospital Clínic de Barcelona, us ofereix l'oportunitat de fer-vos un examen de salut. La participació és totalment voluntària. Si us interessa de participar-hi podeu trucar al vostre centre d'atenció primària o bé anar-hi directament entre les 6 i les 8 de la tarda i demanar que us incloguin en l'estudi de l'hepatitis C. El personal d'atenció a l'usuari us donarà dia i hora per a la visita amb el metge.

El dia de la visita la infermera o el metge responsable de l'estudi ompliran una fitxa informativa i us faran una extracció de sang. En el cas que el resultat de l'anàlisi de sang indiqui que patiu una hepatitis C, us concertaran una visita amb el metge perquè us prescrigui el tractament adequat. Si el resultat surt negatiu, us n'informaran per telèfon o bé per carta.

Moltes gràcies per la vostra col·laboració.

Signat per l'equip investigador
Unitat de Suport a la Recerca de Metropolitana Nord

Figura 9. Model de carta utilitzada per Estratègia 1.

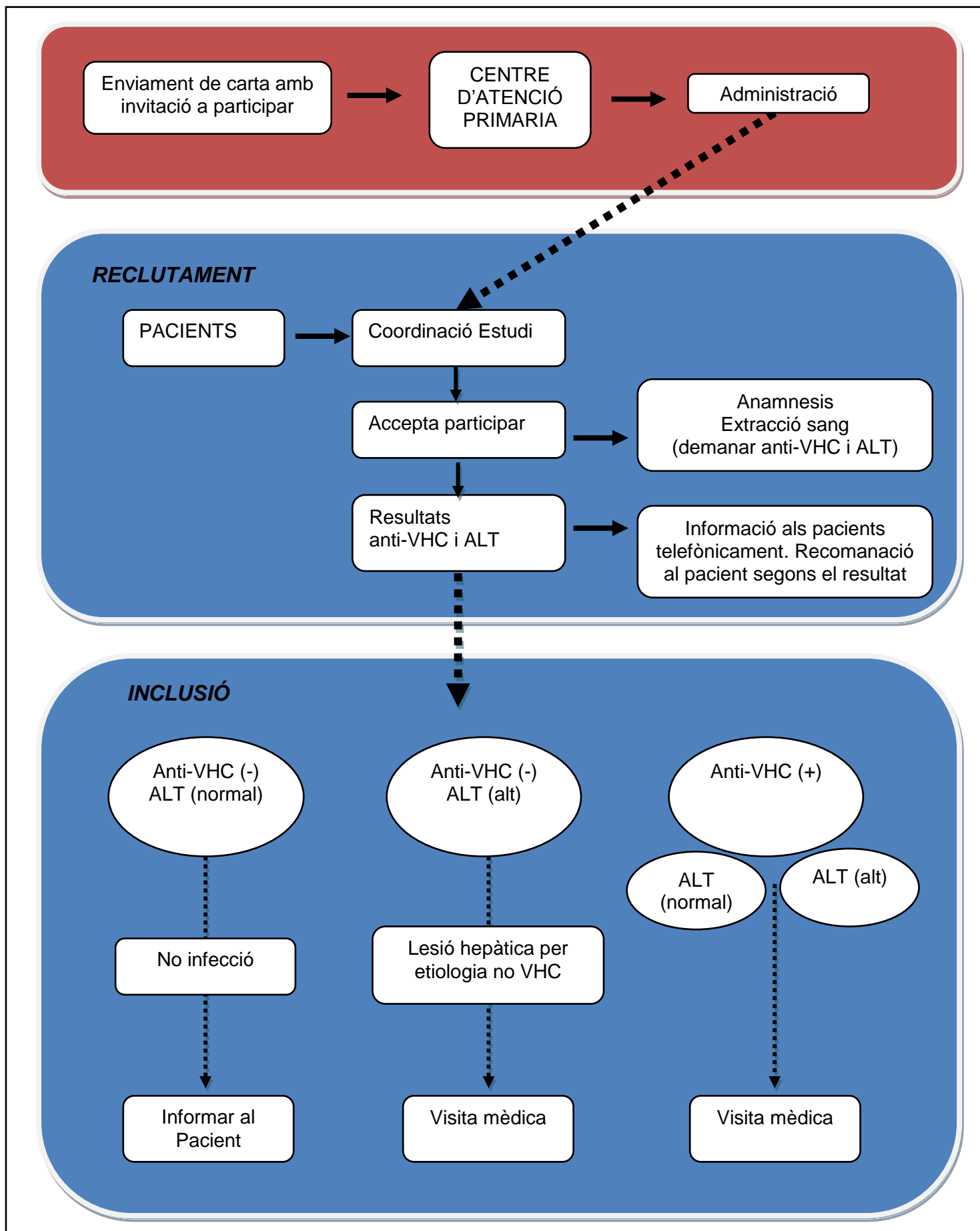


Figura 10. Esquema estratègia 1.

ESTRATÈGIA 2

La segona estratègia va consistir en un cribatge d'anti-VHC mitjançant la utilització de pòsters i díptics informatius durant un període de temps determinat en població demandant, és a dir, als individus que acudien a l' ABS per qualsevol problema de salut, per a la realització d'alguna tasca assistencial, o bé com acompanyants, així com la resta de membres de la seva família.

Per a aquesta estratègia es van assignar les poblacions de l'ABS de Cassà de la Selva i els seus quatre consultoris; Llagostera, Caldes de la Malavella, Riudellots i Quart, corresponent a uns 20.000 individus.

Es van triar dos models de material informatiu (pòsters i díptics) a cada un dels centres de manera concomitant.

D'una banda es van penjar els pòsters (figura 11) en aquells llocs estratègics visualment per als pacients com era la sala d'espera de les consultes i a la recepció del centres. En aquests es comentava la importància d'estar infectat o no pel VHC en individus que desconeixien si el tenien i se'ls invitava a fer una analítica per tal de conèixer l'existència de la infecció.

D'altra banda es van dipositar els díptics (figura 12) als taulells d'admissions dels centres per tal que els individus els poguessin agafar i emportar-se'ls . S'explicava de forma exhaustiva els factors de risc associats amb la infecció pel VHC de manera que aquells individus que poguessin tenir alguna possibilitat d'estar infectats poguessin participar en l'estudi.

Aquells individus interessats podien demanar participar en aquell mateix moment o bé després de llegir la informació en el cas del díptics. Sol·licitaven participar bé anant al centre d'atenció primària o bé telefònicament.

Es citava a una agenda oberta específicament a cada centre i es repetia els mateixos passos que l'estratègia 1, és a dir, el pacients eren citats amb un personal d'infermeria instruït que s'encarregava de rebre els pacients, els explicava l'estudi, sol·licitava consentiment informat, realitzava la visita i sol·licitava una analítica.

Els resultats de l' anti-VHC tant positius com negatius eren tractats com a l'estratègia 1.

En la figura 13 es mostra de forma esquemàtica els diferents passos que es van seguir en l'estratègia 2.



Vostè pot tenir una hepatitis C

L'hepatitis C crònica
és una malaltia freqüent,
i vostè pot estar-ne infectat
sense saber-ho.

Des del CAP li oferim
la possibilitat de saber si
té una hepatitis C.

Demani dia i hora, li programaran
una visita, li faran una anàlisi
de sang, i posteriorment li
comentaran els resultats.

Gràcies per la seva col·laboració

L'equip mèdic del CAP

Figura 11. Model de pòster utilitzat per Estratègia 2.

Demani hora per la consulta de l'hepatitis C, l'esperem.

ABS Cassà de la Selva
Teléfono: 972.463.882

CSL Llagostera
Teléfono: 972.831.203

CSL Caldes de Malavella
Teléfono: 972.470.109

CSL Quart:
972.189.045

CSL Riudellots de la Selva
Teléfono: 972.477.529

Vostè pot tenir una Hepatitis C



L'hepatitis C crònica es una malaltia freqüent i vostè pot estar-ne infectat

Consulti amb el seu metge o infermera

L'hepatitis C pot estar associada a alguns factors de risc, encara que no sempre.

Els més freqüents són:

- Si ha rebut una transfusió de sang abans de 1992
- Si ha consumit drogues,
- Si porta pírcings o tatuatges,
- Si ha tingut relacions sexuals sense protecció,
- Si és hemofílic o està en hemodiàlisi,
- Si conviu amb persones que compleixen aquestes condicions

Fins i tot sense tenir cap d'aquests factors de risc, vostè pot tenir l'hepatitis C.

Per això, li oferim la possibilitat de saber si té una hepatitis C

Si té més de 18 anys, demani hora al CAP per la consulta d'hepatitis, li farem una entrevista senzilla i un anàlisi de sang, i en breu sabrà si està infectat o no.

En cas afirmatiu el seu metge li plantejarà les diferents alternatives.

Gràcies per la seva col·laboració

Figura 12. Model de díptic utilitzat per Estratègia 2.

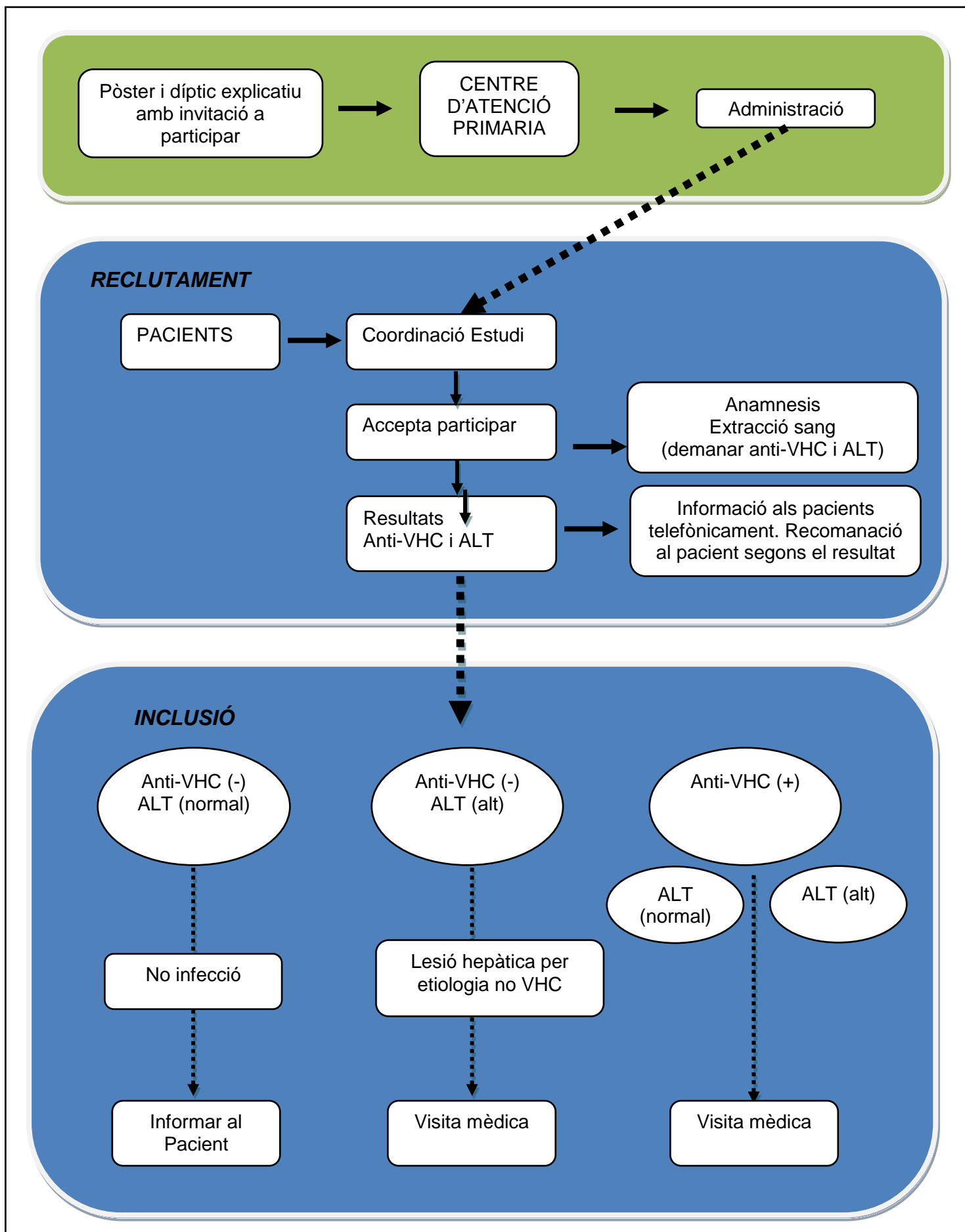


Figura 13. Esquema estratègia 2.

ESTRATÈGIA 3

Per a la tercera estratègia es va pensar d'identificar a tots aquells pacients a qui s'hagués detectat un augment de les transaminases quan havien estat explorats per algun problema de salut en els darrers dos anys i que no se'ls hagués determinat l' anti-VHC i/o ARN-VHC.

Per a aquesta darrera estratègia es van assignar els ABS de Gatassa i Premià de Mar. A partir del sistema informàtic utilitzat en aquests centres d'atenció primària (e-CAP), es van filtrar els codis utilitzats per l'augment de transaminases en l'analítica (taula 5) de tots els pacients dels darrers dos anys en totes les analítiques demanades per qualsevol motiu de salut.

Taula 5. Codis d' e-CAP per filtrar augment de transaminases.

Codis hipertransaminassèmia (e-CAP)	
Augment de transaminases	R.74
Hipertransaminassèmia	R.74

Un cop tret el llistat de pacients, es va revisar a aquells a qui no s'havien determinat serologies anti-VHC i/o RNA-VHC.

Un cop determinats aquests pacients, es va entregar el llistat de pacients a cadascun dels metges de família corresponents. Els metges contactaven amb els pacients i els demanaven de fer-los una analítica per determinar anti-VHC.

Els metges de família citaven els pacients per comentar els resultats de les analítiques. Els resultats eren tractats com a les dues estratègies anteriors,i els positius eren derivats a l'atenció especialitzada.

En la figura 14 es mostren de forma esquemàtica els diferents passos que es van seguir en l'estratègia 3.

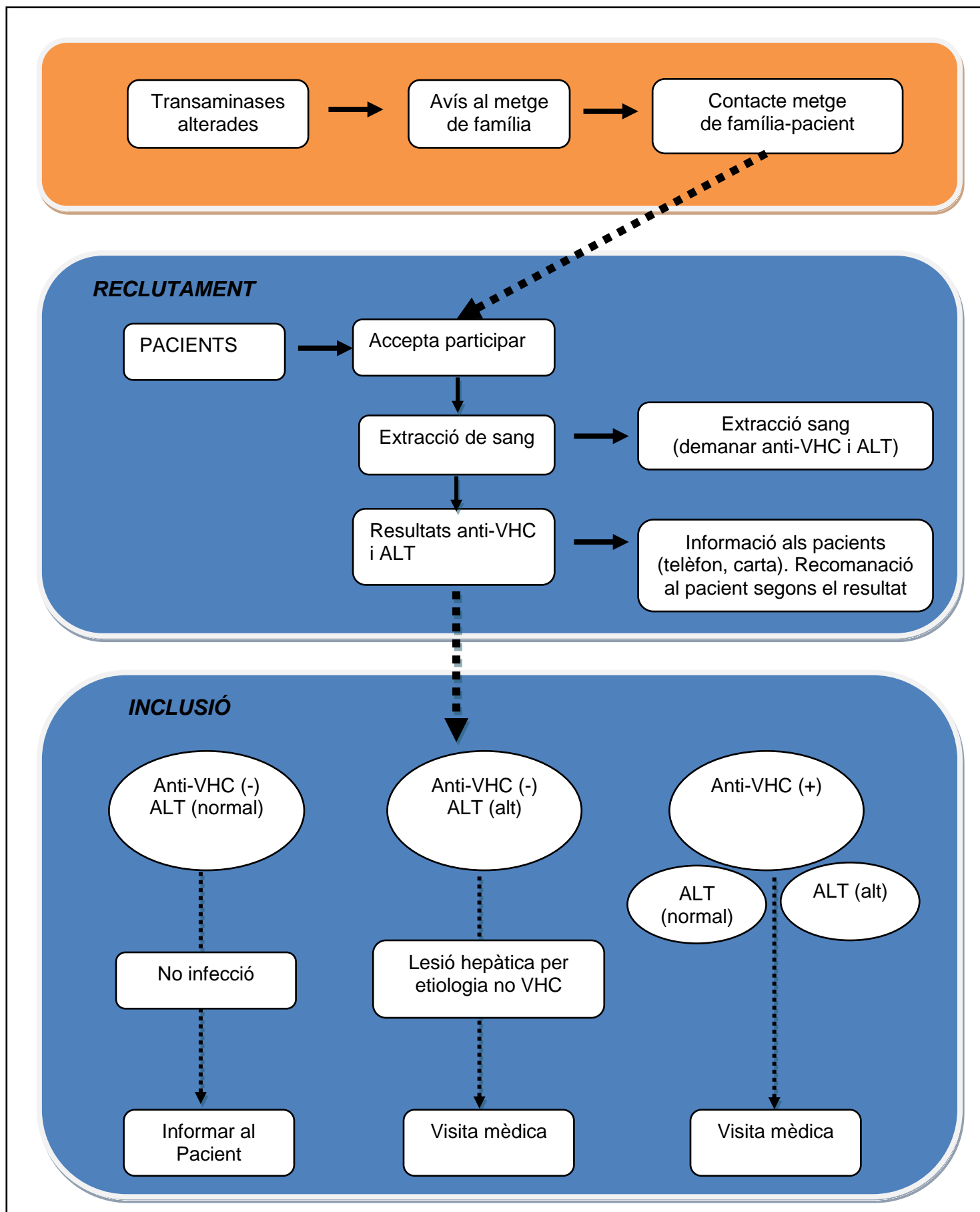


Figura 14. Esquema estratègia 3.

VARIABLES

Es va dissenyar un quadern de recollida de dades en suport paper on eren registrades les variables. Per a les estratègies 1 i 2, la recollida de dades es va realitzar pel personal d'infermeria que citava al pacient, mentre que per l'estratègia 3 es va omplir a partir de les dades de l'història clínica del pacient.

a) Variables sociodemogràfiques i informació basal;

- ⇒ Identificació del centre al que pertanyien.
- ⇒ Sexe.
- ⇒ Raça; estratificada en cinc ètnies; caucàsic, àrab, subsahariana, xinès, altres.
- ⇒ Edat.
- ⇒ Comunitat d'origen o país.
- ⇒ Nivell d'estudis; estratificat en cinc grups; universitari, batxillerat/mòduls, ESO/BUP/FP, Primària i sense estudis.

b) Variables antropomètriques;

- ⇒ Pes (Kg).
- ⇒ Talla (cm).
- ⇒ Obesitat abdominal (cintura i malucs).

c) *Variables clíniques:*

- ⇒ Antecedents de malaltia hepàtica: hepatopatia per alcohol, VHB, VHC, autoimmune o bé altres.
- ⇒ Consum d'alcohol; en anys de consum i quantitat de begudes per dia, sumant la quantitat d'alcohol ingerida durant els 7 dies amb l'objecte d'incloure un cap de setmana en la valoració.
- ⇒ Antecedents de factors de risc de VHC:
 - transfusió abans de 1992
 - cirurgia abans de 1992
 - recepció de factors anticoagulants abans de 1992
 - piercings
 - tatuatges
 - ús de drogues per via nasal
 - ús de drogues per via parenteral
 - antecedents familiars
 - promiscuïtat sexual
 - hemodiàlisi
 - infecció nosocomial
 - punxada
 - cateterisme
 - proves invasives
 - endoscòpia

d) *Variables analítiques:*

- ⇒ Transaminases i serologies víriques hepàtiques (ASAT, ALAT, anti-VHC, HBsAg, antiHBc).
- ⇒ ARN-VHC si anti-VHC positiu.

A continuació es mostra el quadern de recollida de dades que es va utilitzar (figura 15).

QUADERN DE RECOLLIDA DE DADES			
NOM: _____			
SEXE: Home	<input type="checkbox"/>	Dona	<input type="checkbox"/>
DATA DE NAIXEMENT: _____			
CIP: _____			
TELÈFON: _____ (anotar el telèfon de casa i mòbil si és possible)			
EAP: _____			
METGE: _____			
REFERENT: _____			
DATA REVISIÓ e-CAP: _____			
DATA ENTREVISTA: _____			
DATA ANALÍTICA: _____			
OBSERVACIONS: _____ _____ _____			
INFORMACIÓ DE L'e-CAP:			
• Malaltia hepàtica crònica.....	<input type="checkbox"/>		
• HBsAg.....	<input type="checkbox"/>		
• Anti C.....	<input type="checkbox"/>		

CRITERIS D'EXCLUSIÓ BASATS EN L'ENTREVISTA I/O TRUCADA:

- No presentat..... ☐
- No donen el consentiment..... ☐
- Altres..... ☐

ENTREVISTA AL PACIENT

VARIABLES SOCIODEMOGRÀFIQUES:

Ocupació laboral actual (o darrera si no treballa): _____

Nivell d'estudis màxim que ha assolit:

- | | |
|--------------------|--------------------------|
| Universitari | <input type="checkbox"/> |
| Batxillerat/mòduls | <input type="checkbox"/> |
| ESO/BUP/FP | <input type="checkbox"/> |
| Primària | <input type="checkbox"/> |
| Sense estudis | <input type="checkbox"/> |

Ètnia:

- | | | |
|------------|--------------------------|-------------------|
| Caucàsic | <input type="checkbox"/> | |
| Àrab | <input type="checkbox"/> | |
| Subsaharià | <input type="checkbox"/> | |
| Xinès | <input type="checkbox"/> | |
| Altres | <input type="checkbox"/> | Especificar _____ |

Comunitat autònoma d'origen (o país si és estranger): _____

Adreça: _____

Codi postal: _____

Població: _____

ANTECEDENTS CLÍNICS (a traves de l'entrevista):

ANTECEDENTS PERSONALS DE:

Malaltia hepàtica: Marcar amb una creu aquelles que declari.

- Alcohol ☐
- Virus hepatitis B ☐
- Virus hepatitis C ☐
- Autoimmune ☐
- Altres ☐ _____

CONSUM D'ALCOHOL:

Durant quants anys ha consumit alcohol?: _____ (posar 0 si sempre ha estat abstemi)

En cas d'abstemi actualment, durant quans anys va consumir _____ i quantitat aprox _____

CONSUM ACTUAL

Escrigui el consum total* de begudes alcohòliques

ENTRE SETMANA

CAP DE SETMANA

(de dilluns a divendres migdia) (de divendres nit a diumenge)

Vi / cava:

- | | | |
|----------------------|-------|-------|
| • Got o copa (100cc) | _____ | _____ |
| • Ampolla 3/4 | _____ | _____ |
| • Un litre | _____ | _____ |

Cervesa / sidra:

- | | | |
|------------------------|-------|-------|
| ▪ Quinto/canya (200cc) | _____ | _____ |
| ▪ Un litre | _____ | _____ |

Copes:

- | | | |
|----------------------------|-------|-------|
| • Copa (50cc) | _____ | _____ |
| • Cigaló (25cc) | _____ | _____ |
| • Combinat (Cubata) (50cc) | _____ | _____ |
| • Un litre | _____ | _____ |

Generosos /xerez, vermut...):

- | | | |
|------------------|-------|-------|
| • Copa | _____ | _____ |
| • Vermut (100cc) | _____ | _____ |
| • Un litre | _____ | _____ |

Resultat UBE/setmana

** Exemple: una persona que pren un got de vi cada dia per dinar i un cigaló els dissabtes i diumenges tindrà un consum de 5 gots de vi (entre setmana) i 2 cigalons (cap de setmana).*

OBSERVACIONS (respecte al consum d'alcohol): _____

ANTECEDENTS PERSONALS AMB FACTORS DE RISC:

Antecedents de transfusions abans 1992 ☐

Antecedents de cirurgia abans 1992 ☐

Receptors de factors anticoagulants abans 1992 ☐

Piercings ☐

Tatuatges ☐

Ús de drogues per via parenteral ☐

Ús de drogues per via nasal ☐

Convivència no sexual amb pacients afectats ☐

Convivència sexual amb pacients afectats ☐

Promiscuïtat sexual ☐

Us de mètodes barrera ☐

Pacients amb hemodiàlisi ☐

Infecció nosocomial ☐

Punxada accidental ☐

Cateterisme ☐

Proves invasives ☐

Endoscòpia ☐

No existeixen factors de risc coneguts ☐

EXPLORACIÓ FÍSICA:

DADES ANTROPOMÈTRIQUES EN EL MOMENT DE L'ENTREVISTA

Pes _____kg (Sense sabates ni roba d'abric ni cap tipus de complement)

Talla _____cm (Sense sabates)

Obesitat abdominal: Cintura _____cm Malucs _____cm (Sense roba)

DETERMINACIONS ANALÍTIQUES (en dejú)

ALAT _____U/L

Anti VHC _____

HBsAg _____

antiHBc _____

RNA VHC _____

Figura 15. Quadern de recollida de dades.

ANÀLISI ESTADÍSTICA

Les variables qualitatives s'expressen com a freqüència i percentatges i les quantitatives com a mitjanes i desviació estàndard. La comparació entre les estratègies 1 (enviament carta) i 2 (pòster/díptic) s'ha fet usant el test de khi quadrat, aplicant l'exacte de Fisher quan el nombre esperat en alguna cel·la era inferior a 5 per a variables qualitatives, i amb el test de la t d'Student per a variables quantitatives. El test exacte de Fischer s'ha usat també per a comparar la prevalença de VHC entre les 3 estratègies. Abans de fer l'anàlisi estadístic s'ha depurat la base de dades. L'anàlisi estadístic s'ha fet mitjançant el programa Stata v12.

ASPECTES ÈTICS

Abans de ser admesos a l'estudi, els subjectes van donar el seu consentiment a participar-hi (figura 16), un cop informats de la naturalesa, l'abast i possibles conseqüències de l'estudi en un llenguatge entenedor per a ells. Es va aprovar pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica (CEIC) corresponent abans d'iniciar l'estudi

<p style="text-align: center;">CONSENTIMENT INFORMAT</p> <p>Estudi observacional, prospectiu i multicèntric, per comparar l'eficàcia de 3 estratègies de detecció de la infecció oculta per el virus de l'Hepatitis C.</p> <p>Jo.....(nom i cognoms)</p> <p>Hi llegit el full d'informació que se m'ha entregat Hi pogut fer preguntes sobre l'estudi He rebut suficient informació sobre l'estudi He parlat amb.....(nom de l'investigador)</p> <p>Comprenc que la meva participació es voluntària</p> <p>Comprenc que puc retirar-me de l'estudi:</p> <p>1.- Quan vulgui 2.- Sense tenir que donar explicacions 3.- Sense que això repercuteixi en les meves atencions mèdiques</p> <p>Presto lliurament la meva conformitat per participar en l'estudi</p> <p>Data: ____/____/____</p> <p style="text-align: right;">Firma del participant</p>
--

Figura 16. Model de consentiment informat per escrit.

RESULTATS

Es va portar a terme un estudi observacional i prospectiu de març de 2010 a maig de 2011.

ANÀLISI DESCRIPTIVA DE TOTA LA MOSTRA

En total van accedir a participar 598 individus entre les tres estratègies.

Edat. L'edat mitjana del participants era de 50,5 anys amb un rang de distribució de 20 a 90 anys.

Sexe. El 49,3% eren homes (295 participants) i el 50,7% eren dones (303 participants).

Participació per Centres d'Atenció Primària: el 21,5% (129/598) pertanyien a l'EAP de Vilassar de Dalt, el 18,2% (109/598) a l'EAP de Vilassar de Mar, el 1,6% (10/598) a l'EAP de Caldes de Malavella, el 2,1% (13/598) a l'EAP de Cassà de la Selva, el 5,6% (34/598) a l'EAP de Llagostera, l' 1,1% (7/598) a l'EAP de Quart, el 0,83% (5/598) a l'EAP de Riudellots, el 25,9% (155/598) a l'EAP de Gatassa i el 22,7% a l'EAP de Premià de Mar (136/598) (figura 17).

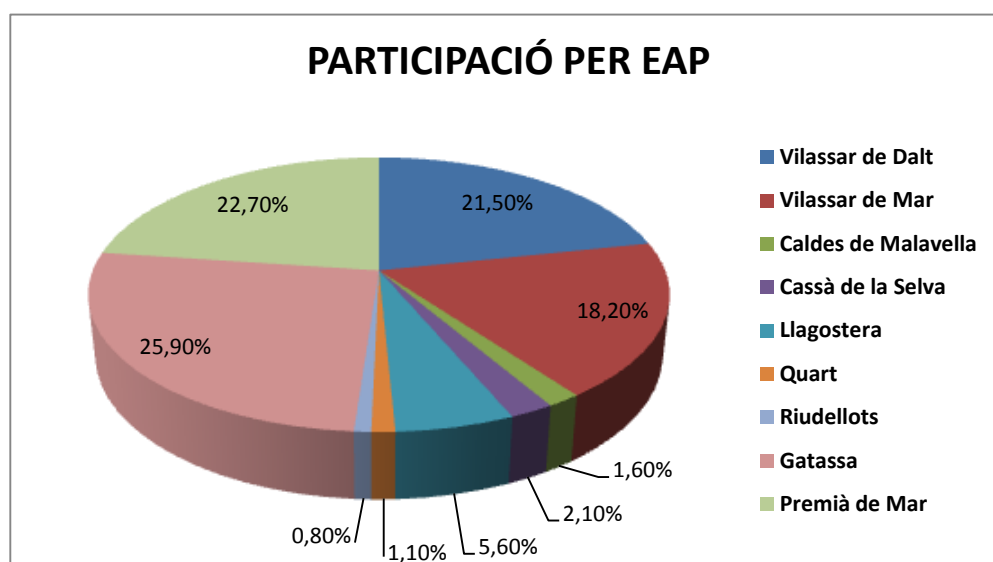


Figura 17. Percentatge de participació per EAP.

Presència d'hepatopatia crònica: es va trobar una prevalença d'hepatopatia crònica global del 32% (192/598) dels quals el 65% eren de l'estratègia 3 on la immensa majoria presentaven esteatosi hepàtica i l' 1,3% (8/598) estaven infectats pel VHB.

Serologies víriques hepàtiques: els resultats analítics, respecte al VHB, van ser: un 4,2% (25/598) del total d'individus tenien HBsAg positiu, un 7,6% (45/598) presentaven anti-HBc. D'altra banda un 0,67% (4/598) tenien anti-VHC dels quals tots van presentar ARN-VHC positiu.

RESULTATS PER ESTRATÈGIES

ESTRATÈGIA 1

Per a l'estratègia 1, a partir dels individus seleccionats als ABS de Vilassar de Mar i Vilassar de Dalt ,es van enviar un total de 5793 cartes, dues-centes cartes setmanals durant vuit mesos. Van accedir a participar-hi 238 subjectes, que es van citar al centre on es va realitzar visita amb recollida de dades i es va sol·licitar analítica amb anti-VHC.

ANÀLISI DESCRIPTIVA DE LA MOSTRA

Edat. L'edat mitjana del participants era de 48,8 anys amb un rang de distribució de 37,6 a 60 anys.

Sexe. El 38% eren homes (90 participants) i el 62% eren dones (148 participants).

Nivell d'estudis: el 2,1% (5/238) no tenien estudis, el 24% (56/238) tenien estudis de Primària, el 21% (50/238) estudis d' ESO/BUP/FP, el 24% (57/238) estudis Batxillerat/Mòduls, el 29% (67/238) estudis universitaris i l' 1,3% (3/238) no va respondre (figura 18).

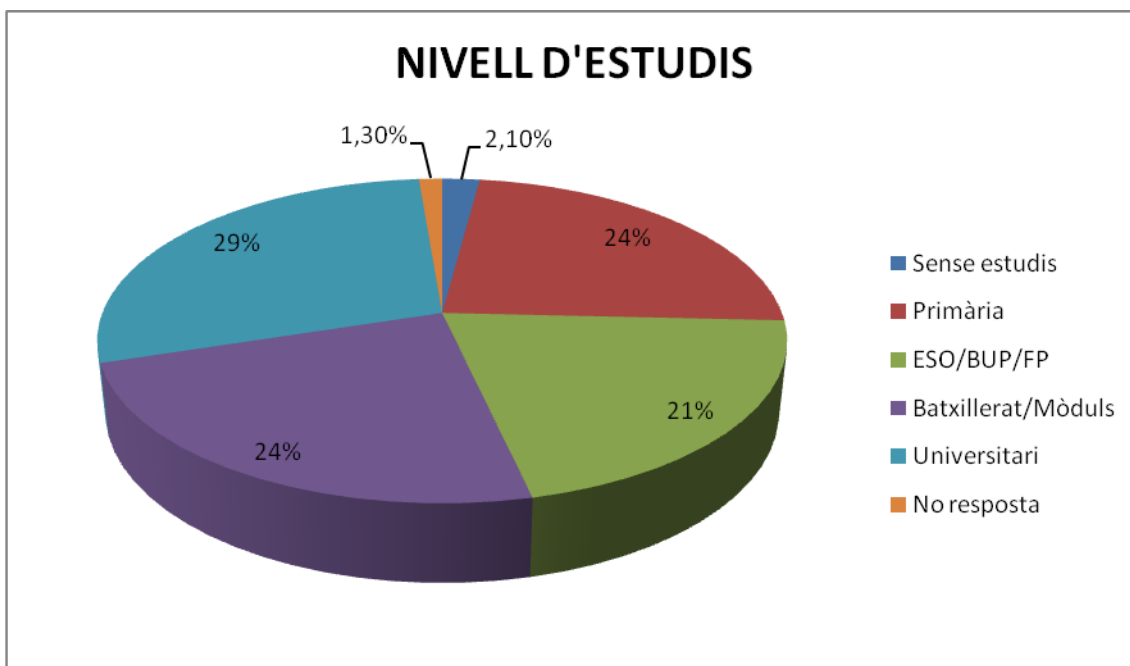


Figura 18. *Nivell d'estudis dels participants a l'estratègia 1.*

Ètnia. El 97% (227/238) eren caucàsics, el 2,6% (6%) eren àrabs, el 0,43% (1/238) pertanyien a altres ètnies i l'1,7% (4/238) no va respondre (figura 19).

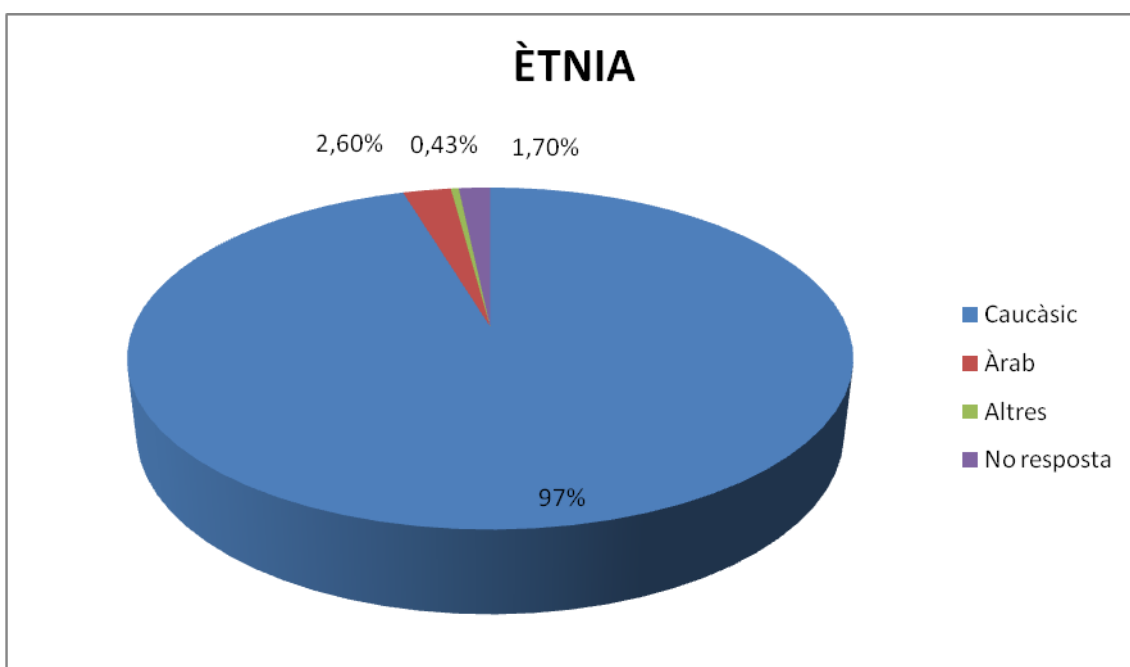


Figura 19. *Distribució d'ètnies dels participants a l'estratègia 1.*

Lloc d'origen. El 69% (165/238) eren catalans, el 21% (51/238) eren espanyols i el 9% (22/238) eren estrangers (figura 20).

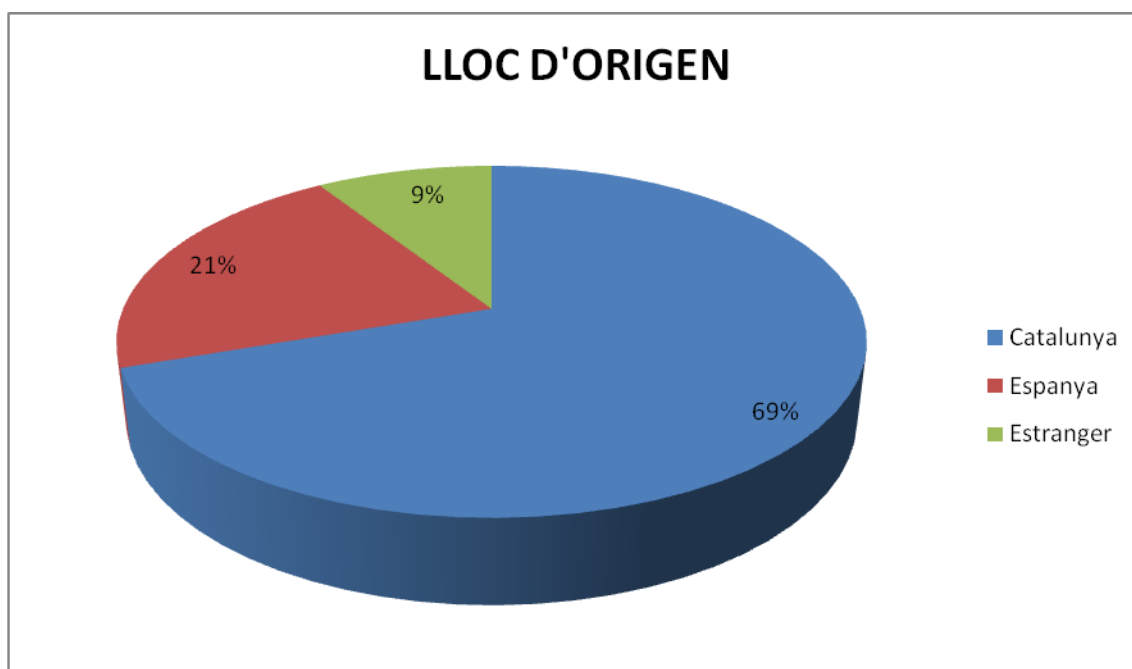


Figura 20. Distribució per lloc d'origen dels participants a l'estratègia 1.

Consum d'alcohol: l'1,3% presentaven alcoholisme crònic (3/238). Respecte al consum d'alcohol, el 37% eren abstemis (88/238), 2,5% eren exbevedors (6/238) i el 61% (144/238) eren bevedors. Presentaven un mitjana de consum d'alcohol de $6,22 \pm 6,51$ UBE/setmana i portaven una mitjana de $25,8 \pm 12,1$ anys consumint.

Factors de risc de VHC: el 88,2% d' individus presentaven algun factor de risc conegut (210/238): 7,1% individus (17/238) referien antecedents de transfusions abans 1992, 49% individus (117/238) antecedents de cirurgia abans 1992, 1,7% individus (4/238) receptors de factors anticoagulants abans 1992, 7,1% individus (17/238) piercings, 7,1% individus (17/238) tatuatges, 4,2% individus (10/238) ús de drogues per via nasal, 22,3% individus (53/238) convivència no sexual amb pacients afectats, 6,7% individus (16/238) convivència sexual amb pacients afectats, 9,7% individus (23/238) promiscuïtat sexual, 10,5% individus (25/238) ús de mètodes barrera, 3,4% individus (8/238) eren pacients amb hemodiàlisi, 2,9% individus (7/238) infecció nosocomial,

16,4% individus (39/238) punxada accidental, 21,8% individus (52/238) se'ls havia practicat un cateterisme, 37,4% individus (89/238) havien rebut proves invasives i 36,6% individus (87/238) s'havien realitzat una endoscòpia. No hi havia cap UDVP.

DETECCIÓ DE NOUS CASOS D'HEPATITIS C

Entre aquest 238 subjectes, es va detectar un cas positiu que es va informar i derivar al seu metge de família. La prevalença va ser de 0,42% (1/238) amb una participació del 4,1%. De manera que per aquesta estratègia el nombre de pacients necessaris per trobar un +: 5.793

ESTRATÈGIA 2

Per a l'estratègia 2, a través de material informatiu on s'explicaven els objectius de l'estudi en la recepció del ABS i en forma de pòster, es convidava a participar a la població atesa als ABS de Cassà de la Selva i els seus cinc consultoris adscrits (20.000 individus) durant un període de set mesos. Van acceptar participar-hi 76 subjectes, dels quals 7 no van completar l'estudi en no presentar-se per realitzar l'analítica; per tant, l'estudi complet es va realitzar amb 69 individus.

ANÀLISI DESCRIPTIVA DE LA MOSTRA

Edat. L'edat mitjana del participants era de 51,2 anys amb un rang de distribució de 38,3 a 64,1 anys.

Sexe. El 26% eren homes (18 participants) i el 74% eren dones (51 participants).

Nivell d'estudis. Tots els participants tenien estudis (0/69): el 50% (34/69) tenien estudis de Primària, el 25% (17/69) estudis d' ESO/BUP/FP, el 19% (13/69) estudis Batxillerat/Mòduls, el 5,9% (4/69) estudis universitaris i el 1,4% (1/69) no va respondre (figura 21).

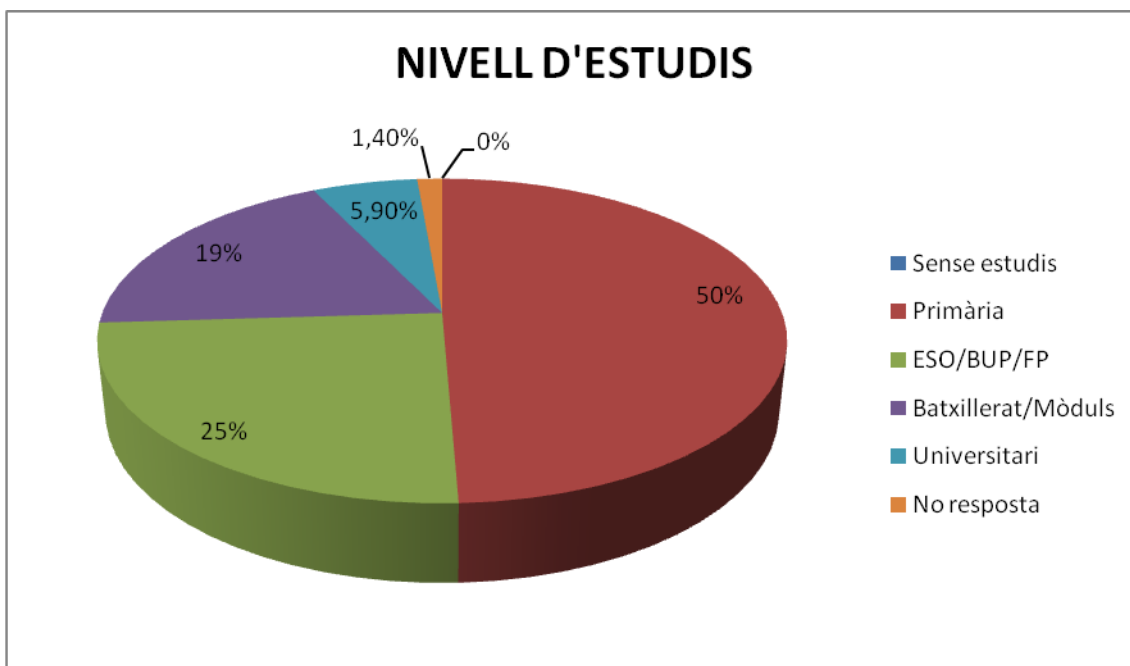


Figura 21. Nivell d'estudis dels participants a l'estratègia 2.

Ètnia. El 93% (62/69) eren caucàsics, el 6% (4/69) eren àrabs, el 1,5% (1/69) pertanyien a altres ètnies i el 2,9% (2/69) no va respondre (figura 22).

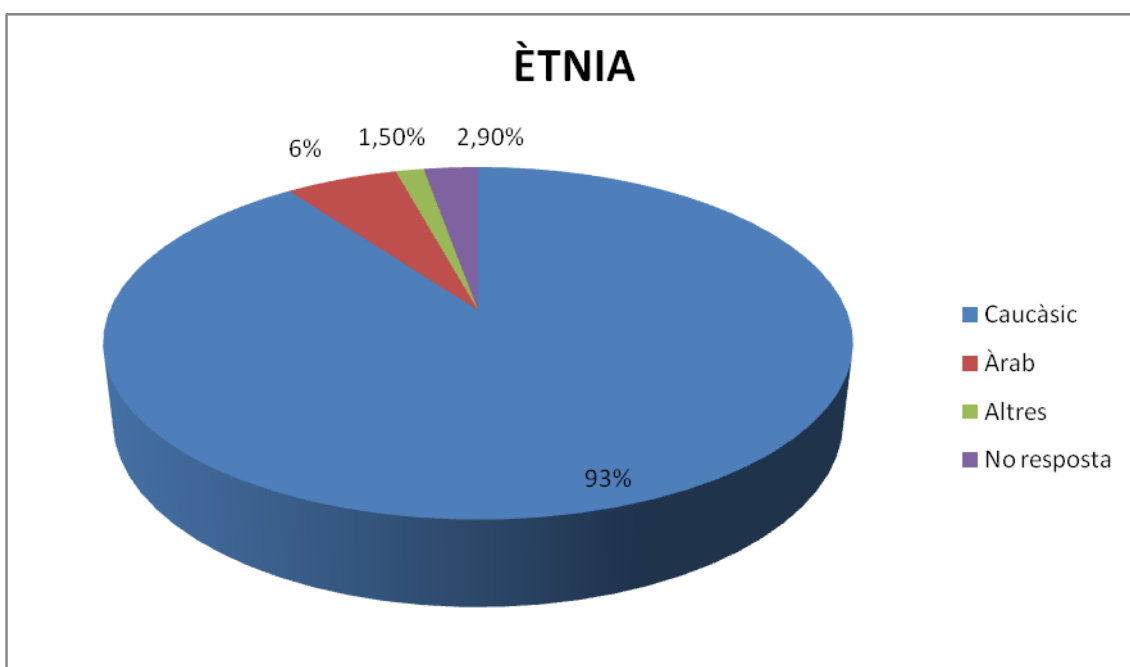


Figura 22. Distribució d'ètnies dels participants a l'estratègia 2.

Lloc d'origen. El 77% (50/69) eren catalans, el 12% (8/69) eren espanyols, el 11%(7/69) eren estrangers i el 5,8% (4/69) no va respondre.

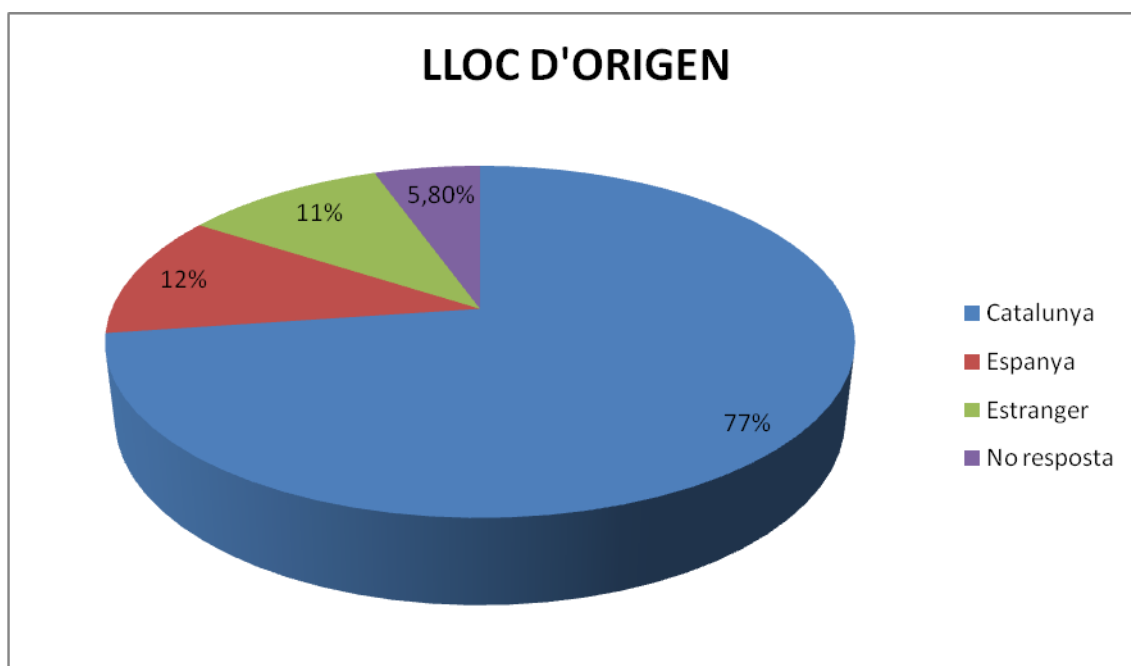


Figura 23. Distribució per lloc d'origen dels participants a l'estratègia 2.

Consum d'alcohol: el 5,8% presentaven alcoholisme crònic (4/69). Respecte al consum d'alcohol, el 26% eren abstemis (17/69), 7,6% eren exbevedors (5/69) i el 67% (44/69) eren bevedors. Presentaven una mitjana de consum d'alcohol de $6,05 \pm 6,97$ UBE/setmana i portaven una mitjana de $25,8 \pm 14,9$ anys consumint.

Factors de risc de VHC: el 92,8% d'individus presentaven com a mínim un factor de risc conegut (64/69): 5,8% individus (4/69) referien antecedents de transfusions abans 1992, 51% individus (35/69) antecedents de cirurgia abans 1992, 1,4% individus (1/69) receptors de factors anticoagulants abans 1992, 15,9% individus (11/69) piercings, 8,7% individus (6/69) tatuatges, 1,4% individus era UDVP (1/69), 5,8% individus (4/69) ús de drogues per via nasal, 23,2% individus (16/69) convivència no sexual amb pacients afectats, 10,1% individus (7/69) convivència sexual amb pacients afectats, 4,3% individus (3/69) promiscuïtat sexual, 46,4% individus (32/69) ús de mètodes barrera, 4,3% individus (3/69) punxada accidental, 4,3% individus (3/69) se'ls havia practicat

un cateterisme, 7,2% individus (5/69) havien rebut proves invasives i 44,9% individus (31/69) s'havien realitzat una endoscòpia. No hi havia cap individu amb hemodiàlisi ni cap que hagués patit una infecció nosocomial.

Detecció de nous casos d'hepatitis C

Entre els 20.000 subjectes que formen aquestes ABS, 69 subjectes van completar l'estudi i es va detectar un cas positiu que es va informar i derivar al seu metge de família. La prevalença va ser de 1,45% (1/69) amb una participació del 0,3%. De manera que per aquesta estratègia el nombre de pacients necessaris per trobar un +: 20.000.

ESTRATÈGIA 3

A l'estratègia 3, mitjançant revisió de les històries clíniques de la població dels ABS de Premià de Mar i ABS Gatassa, es van identificar aquells pacients que presentaven hipertransaminasèmia als exàmens analítics dels darrers dos anys i que no se'ls havia determinat l'antiVHC i/o RNA-VHC. Inicialment es van trobar 480 pacients amb nivells elevats de transaminases codificats a la història clínica en les analítiques dels darrers dos anys, dels quals a 291 no se'ls havia determinat serologies hepàtiques, tot i presentar nivells persistentment elevats de transaminases. Es va contactar amb el Metge de Família d'aquests pacients per tal que es comunicés amb ells i sol·licités l'analítica amb serologies víriques hepàtiques.

Detecció de nous casos d'hepatitis C

Van accedir a participar-hi els 291 subjectes i es van detectar dos casos positius. La prevalença va ser de 0,69% (2/291) amb una participació del 100%. De manera que per aquesta estratègia el nombre de pacients necessaris per trobar un +: 146.

COMPARACIÓ ENTRE L'ESTRATÈGIA 1 I L' ÈSTRATÈGIA 2

Tant l'estratègia 1 com l'estratègia 2 depenien de la participació de la població, a qui es donava una informació i, com a receptora, manifestava participar. Amb la recollida de dades hem comparat aquestes dues estratègies per major semblança metodològica.

Nivell d'estudis: entre l'estratègia 1 i l'estratègia 2 hi ha diferències estadísticament significatives ($p < 0,001$). A l'estratègia 1 hi ha un major nivell d'estudis que a l'estratègia 2, com mostra la taula 6.

Taula 6. Comparació del nivell d'estudi entre estratègia 1 i 2.

NIVELL D'ESTUDIS	ESTRATÈGIA 1		ESTRATÈGIA 2	
Sense estudis	5	(2,1%)	0	(0,0%)
Primària	56	(24%)	34	(50%)
ESO/BUP/FP	50	(21%)	17	(25%)
Batxillerat/mòduls	57	(24%)	13	(19%)
Universitari	67	(29%)	4	(5,9%)
No respòs	3	(1,3%)	1	(1,4%)

Ètnia i lloc d'origen: no s'han trobat diferències estadísticament significatives. La majoria d'individus que han participat a les dues estratègies són de raça caucàsica i de procedència catalana.

Consum d'alcohol: a l'estratègia 1 hi havia 3 individus que presentaven un alcoholisme actual o bé passat i 4 individus a l'estratègia 2. D'altra banda no hi va haver diferències estadísticament significatives ni respecte al consum actual d'alcohol, ni a les UBE/setmana ni als anys de consum d'alcohol . Es mostrava un consum de baix risc a ambdues estratègies (taula 7).

Taula 7. Comparació del consum d'alcohol entre estratègia 1 i 2.

	ESTRATÈGIA 1		ESTRATÈGIA 2	
ALCOHOLISME (actual o passat)	3	(1,30%)	4	(5,80%)
CONSUM ACTUAL				
Abstemi	88	(37%)	17	(26%)
Ex-bevedor	6	(2,50%)	5	(7,6%)
Bevedor	144	(61%)	44	(67%)
UBE/SETMANA bevedors actuals (mitjana, DE)	6,22	(6,51)	6,05	(6,97)
Anys bevent alcohol bevedors i ex-bevedors (mitjana, DE)	25,8	(12,1)	25,8	(14,9)

Factors de risc; en analitzar la presència dels factors de risc en ambdues estratègies es van trobar diferències estadísticament significatives en alguns d'ells. Va ser més freqüent les punxades accidentals, cateterismes i proves invasives a l'estratègia 1 que a l'estratègia 2. D'altra banda, hi havia més portadors de piercings, no ús de mètode de barrera a l'estratègia 2 que a l'estratègia 1. Respecte a la resta de factors de risc la distribució va ser semblant a ambdós grups, com es mostra a la taula 8.

Taula 8. Comparació dels factors de risc de VHC entre estratègia 1 i 2.

FACTORS DE RISC VHC	ESTRATÈGIA 1		ESTRATÈGIA 2		p
Transfusions abans 1992	17	(7,1%)	4	(5,8%)	0,70
Cirurgia abans 1992	117	(49%)	35	(51%)	0,82
Receptor factors anticoagulants abans 1992	4	(1,7%)	1	(1,4%)	1,00
Piercings	17	(7,1%)	11	(15,9%)	0,025
Tatuatges	17	(7,1%)	6	(8,7%)	0,67
Drogues per via parenteral	0	(0,00%)	1	(1,4%)	0,23
Drogues per via nasal	10	(4,2%)	4	(5,8%)	0,53
Convivència no sexual amb infectats	53	(22,3%)	16	(23,2%)	0,87
Convivència sexual amb infectats	16	(6,7%)	7	(10,1%)	0,34
Promiscuïtat sexual	23	(9,7%)	3	(4,3%)	0,16
No ús de mètodes barrera	25	(10,5%)	32	(46,4%)	<0.001
Hemodiàlisi	8	(3,4%)	0	(0,00%)	0,21
Infecció nosocomial	7	(2,9%)	0	(0,0%)	0,36
Punxada accidental	39	(16,4%)	3	(4,3%)	0,009
Cateterisme	52	(21,8%)	3	(4,3%)	0,001
Proves invasives	89	(37,4%)	5	(7,2%)	<0.001
Endoscòpia	87	(36,6%)	31	(44,9%)	0,21

Antropometria: existeixen diferències estadísticament significatives respecte a les mides antropomètriques entre l'estratègia 1 i la 2. A l'estratègia 2 són més grassos i tenen una major circumferència de cintura (taula 9).

Taula 9. Comparació de les mides antropomètriques entre estratègia 1 i 2.

ANTROPOMETRIA	ESTRATÈGIA 1		ESTRATÈGIA 2		p
IMC (Kg/m ²)	26,4	4,52	28,2	5,33	0,005
Circumferència de cintura (cm)	88,7	12,4	93,4	14,9	0,010
Circumferència de malucs (cm)	102	9,14	102	8,96	0,72

COMPARACIÓ ENTRE LES TRES ESTRATÈGIES

Si analitzem les tres estratègies trobem diferències estadísticament significatives respecte al sexe ($p=0,07$). D'una banda a les estratègies 1 i 2 participen majoritàriament dones mentre que a l'estratègia 3 hi ha una major participació d'homes com es mostra a la taula 10.

Taula 10. Comparació de la participació per sexe entre les tres estratègies.

SEXE	ESTRATÈGIA 1		ESTRATÈGIA 2		ESTRATÈGIA 3	
Home	90	38%	18	26%	187	64%
Dona	148	62%	51	74%	104	36%

DISCUSIÓ

La finalitat de l'estudi ha estat analitzar quina podria ser la millor estratègia per detectar casos d'hepatitis C oculta des de l'Atenció Primària. La infecció pel VHC és un problema de salut pública en tot el món i que representa la primera causa d'hepatitis crònica⁶. A Espanya s'estima que entre l' 1% i el 2,6% de la població està infectada i Catalunya representa una de les àrees de major prevalença¹². Els estudis de prevalença de què disposem són antics i es basen en enquestes seroepidemiològiques¹³⁻²⁷. Malgrat això hi ha un elevat percentatge d' individus que estan infectats i ho desconeixen¹². Per altra banda, coneixem la història natural de la malaltia⁶¹ i la taxa de resposta és força elevada amb els tractaments actuals^{97,98}. Aquest estudi ha permès detectar individus infectats que ho desconeixien, donar-los l'oportunitat de tractar-se i poder eradicar la malaltia, i saber quina de les estratègies emprades és la més eficaç. A la vista dels resultats obtinguts, l'estratègia més eficaç sense dubte, és l'estratègia 3.

No hi havia cap estudi a l'estat que analitzés la detecció de nous casos d'hepatitis C des de l'Atenció Primària a dia d'avui. Aquest fet és important pel que fa a la metodologia emprada per a cadascuna de les estratègies ja que no disposem de referències bibliogràfiques envers quin tipus d'estratègia podria ser la més factible per a la detecció de casos d'infecció pel VHC a l'Atenció Primària. És per això que les tres estratègies emprades es van triar de manera arbitrària i es van triar aquestes tres com es podrien haver triat d'altres. En base a altres programes de detecció precoç establerts per a patologies en funcionament a Catalunya¹⁰², com per exemple Programa de Detecció Precoç del Càncer de Mama¹⁰³ o el de Càncer Colorectal¹⁰⁴⁻¹⁰⁶, o bé campanyes de prevenció com la campanya de vacunació per a la grip estacional en població de risc a l'Atenció Primària, es va pensar que l'estratègia 1 -amb enviament d'una carta-, l'estratègia 2 -amb el repartiment de díptics i pòsters- i l'estratègia 3 -amb el contacte telefònic-, podrien ser tres bones estratègies. Tot i així, podríem haver utilitzat altres tipus d'estratègies amb altres mitjans com per exemple amb mitjans auditius com la ràdio local, audiovisuals com la televisió local o bé escrits com la premsa local. No sabem si aquest fet hagués pogut tenir transcendència en els resultats, com posteriorment comentarem.

La participació global en el nostre estudi ha estat baixa tenint en compte que aquestes estratègies de detecció precoç per a altres patologies han obtingut una participació molt superior, com per exemple, la del Càncer de Mama amb una participació del 54,4% al 2010 a la ciutat de Barcelona¹⁰⁷. Com s'ha pogut observar a les estratègies 1 i 2 la participació ha estat baixa, del 4,1% i del 0,3%. Per altra banda la participació a l'estratègia 3 ha estat del 100%, això, en part, es pot explicar perquè aquests pacients estaven identificats a les històries clíniques i la seva participació ha estat a través de la intervenció del seu metge de família. A nivell d'Atenció Primària en aquest àmbit, s'han dut a terme estudis poblacionals on s'invitava a participar mitjançant trucades telefòniques per estudiar la prevalença d'esteatosi hepàtica no alcohòlica¹⁰⁸ o d'arteriopatia perifèrica¹⁰⁹ on el percentatge de participació va ser per sota del 50%. Malgrat que aquesta participació és més elevada que la de l'estudi actual, portar a terme aquests estudis des de la primària presenta certa dificultat, probablement perquè costa conscienciar tant els professionals com la població.

Aquesta baixa participació a les estratègies 1 i 2 ens fa pensar que probablement la infecció se subestima per diversos motius. En primer lloc, la població general no coneix la malaltia. En comparació amb altres infeccions, com per exemple el virus de la sida, no s'han fet campanyes de prevenció del contagi ni difusió de les conseqüències que pot tenir la malaltia, per la qual cosa, els nivells de preocupació són baixos. Hem de pensar que moltes de les persones infectades contrauran la malaltia mitjançant mecanismes desconeguts per a elles, tot i que podrien identificar factors de risc associats a les seves conductes. Això implica que molts dels infectats no siguin conscients de formar part de grups de risc per aquesta malaltia.

Pel que fa a la prevalença de detecció del VHC, va ser del 0,42%, de l' 1,45% i del 0,69% per a les estratègies 1, 2 i 3, respectivament. Aquests prevalences són baixes si tenim en compte que la prevalença observada a Catalunya és del 2,5%^{15,18,23,27}. Un dels possibles motius d'aquest fet es podria explicar perquè les poblacions on es va dur a terme l'estudi són poblacions poc industrialitzades que corresponen a àrees suburbanes on s'ha vist que les prevalences són menors, ja que hi ha menors factors de risc associats¹².

En relació al sexe s'ha pogut observar una major participació de les dones en les estratègies 1 i 2 respecte a l'estratègia 3 on la participació ha estat major en els homes. Aquest fet és bastant comú en estudis poblacionals portats a terme a nivell de primària^{108,109} on sembla que les dones tenen una major predisposició a participar en aquests tipus d'estudis. El fet que a l'estratègia 3 la participació dels homes hagi estat major, probablement és motivada perquè l'augment de transaminases és major en homes que en dones a la població¹¹⁰ i perquè la participació, tal i com hem esmentat abans, va ser a través del seu metge de família. Per altra banda, tal i com s'ha observat en els resultats, un 65% del pacients presentaven hepatopatia crònica, la majoria per la presència d'esteatosi hepàtica que, com se sap, és la causa més freqüent d'augment de transaminases en els països occidentals¹⁰⁸.

S'han trobat diferències estadísticament significatives en relació al nivell d'estudis entre les estratègies 1 i 2, que són les estratègies en què es va recollir aquesta dada. Això, malgrat que és difícil d'interpretar perquè no disposem de dades bibliogràfiques, podria ser degut a les diferències de la població ja que a l'estratègia 2 la població era més immigrant i de procedència rural. Això fa que el missatge que s'ha volgut transmetre mitjançant els diferents mètodes hagi pogut ser interpretat de forma més intel·ligible pels individus de l'estratègia 1.

Una observació interessant de l'estudi ha estat la presència de diferents factors de risc dins la població estudiada tant a l'estratègia 1 com a la 2. A l'estratègia 1 s'ha observat de manera significativa un percentatge més elevat d'individus amb factors de riscos com ara la punxada accidental, el cateterisme i les proves invasives. Si tenim en compte, tal i com s'ha observat anteriorment, que també presenten un major nivell educatiu, una possible explicació podria ser que aquests individus poden tenir més cura de prevenció primària i per tant estan més exposats a proves complementàries. Respecte a l'estratègia 2 els factors de riscos més prevalents van ser el ser portador de pírcings i manca d'ús de mètodes de barrera. Malgrat el baix percentatge de participació en aquesta estratègia, es podria haver donat a través de la informació descrita als díptics i que els individus pensessin que podrien estar infectats pel VHC. Una possible

explicació podria ser que d'alguna manera aquests individus compreguessin que havien estat en risc en algun moment determinat ^{35,42,45,47,49}.

En l'estratègia 3, a partir de la revisió de les històries clíniques dels metges de família, crida l'atenció que 291 pacients amb un augment de transaminases persistent en les analítiques dels darrers dos anys, no disposaven de cap determinació de serologies hepàtiques víriques. Aquest fet fa pensar que hi ha un dèficit de formació dins la comunitat mèdica de coneixements i experiència envers la infecció crònica pel VHC que condiciona que molts pacients no s'hagin diagnosticat i en conseqüència, estiguin sense tractar¹¹¹. Fins fa uns anys, no estava recomenat realitzar proves serològiques a la majoria de malalts, fins i tot a aquells que podrien estar inclosos en grups de risc. A més, pot haver la creença que els nivells de transaminases es correlacionen amb el grau de fibrosi de la malaltia i conseqüentment amb la possibilitat de tractament quan això no és així¹¹²⁻¹¹⁴, per la qual cosa sovint, davant lleugers augments de transaminases, no es sol·liciten serologies i, fins i tot, en cas de filiar la hipertransaminasèmia en un context d'esteatosi o consum de determinats fàrmacs, no es descarten causes víriques com podria haver passat amb els pacients de l'estratègia 3. D'altra banda hi ha desconeixement davant les possibilitats de tractament pels professionals, sobretot dels nous tractaments que han sorgit en els darrers anys i les possibilitats de curació, així com la creença que molts factors associats com l'ús de drogues per via parenteral, l'abús d'alcohol o la depressió condicionaran barreres per a l'èxit de tractament, contràriament al que s'ha observat als estudis ¹¹⁵⁻¹¹⁷. La majoria de casos, la malaltia és asimptomàtica durant anys o fins i tot dècades, cosa que dificulta el seu diagnòstic. A més les infeccions agudes poden presentar-se sense clínica acompanyant i les proves de què disposem no diferencien la infecció aguda de la crònica. La història natural és llarga i variable per la qual cosa resulta difícil realitzar estudis clínics. És per aquests motius que el metge de família, com a porta d'entrada al sistema, ha de mostrar una sensibilitat major sobretot envers aquells pacients amb factors de risc i que puguin tenir una infecció oculta pel VHC.

Aquest estudi demostra que les estratègies 1 i 2 no són eficaces per a la detecció de casos d'hepatitis crònica oculta mentre que l'estratègia 3 és la més eficaç ja que no depèn de la participació de la població. Com a altres malalties infeccioses, com el virus de la immunodeficiència humana, s'han comès alguns errors envers el VHC; s'han dedicat poc recursos per a la prevenció, el diagnòstic precoç o l'educació sanitària i molts recursos per avançar en mètodes diagnòstics i, especialment, gran quantitat de recursos econòmics per obtenir uns fàrmacs eficaços o per realitzar transplantaments hepàtics. És important que si volem reduir la seva incidència i prevalença, hem d'implementar activitats de prevenció primària per reduir el risc de contagi a persones sanes i activitats de prevenció secundària per modular la progressió. El metge de família disposa d'una situació privilegiada pels dos tipus de prevenció, i pot actuar davant factors de risc, amb un diagnòstic precoç de la malaltia i seguiment clínic dels pacients ja diagnosticats, però també donant la informació, tant al pacient com a la família, sobre l'evolució de la malaltia i les mides preventives.

CONCLUSIONS

Aquest estudi demostra que l'estratègia 1 i 2 no són eficaces per la detecció de casos d'hepatitis crònica oculta mentre que l'estratègia 3 és la més eficaç ja que no depèn de la participació de la població.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Scheel TK, Gottwein JM, Bukh. Hepatitis C: the virus and studies of its lifecycle in cell culture systems. 100 key Questions on Hepatitis C 2008; 1-3.
- ² Dubuisson J Hepatitis C virus proteins. World J Gastroenterol. 2007 May 7;13(17):2406-15.
- ³ Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural biology of hepatitis C virus. Hepatology. 2004 Jan;39(1):5-19.
- ⁴ Simmonds. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus.-15 years on (Review). Journal of General Virology 2004;85:3173-188.
- ⁵ Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin Microbiol Infect. 2011 Feb;17(2):107-15.
- ⁶ World Health Organization. Hepatitis C. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>
- ⁷ Alter MJ, Epidemiology of hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol 2007 May 7; 13 (17): 2436-2441
- ⁸ Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. J Clin Pharmacol 2004; 44: 20-29
- ⁹ Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. J Hepatol. 2008 Jan;48(1):148-62.
- ¹⁰ Yen T, Keefe EB, Ahmed A. The epidemiology of Hepatitis C Virus Infection. J Clin Gastroenterol 2003; 36 (1):47-53
- ¹¹ Mühlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity and mortality. BMC Public Health 2009;9-34.
- ¹² Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. Med Clin (Barc). 2006;127:113-7
- ¹³ Dominguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. Community-based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia, Spain. J Med Virol. 2001;65:688-93.
- ¹⁴ Sacristán B, Gastanares MI, Elena A, Sacristán M, Barcenilla J, Garcia JC, et al. Infección por el virus de la hepatitis C. Estudio seroepidemiológico en población general de la Rioja. Med Clin (Barc) 1996;107:331-335.
- ¹⁵ García-Fulgueiras A, Tormo MJ, Rodríguez T, Pérez-Flores D, Chirlaque D, Navarro C, et al. Prevalence of hepatitis B and C markers in the South East of Spain: an unlinked community-based survey of 2203 adults. Scand J Infect Dis 1996;28:17-20.

- ¹⁶ Riestra S, Fernández E, Leiva P, García S, Ocio G, Rodrigo L. Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population of Northern Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:477-481.
- ¹⁷ Chimenno MM, Chocarro A, Brezmes P, Ochoa C, Perez J. Seroprevalencia del virus de la hepatitis c en la población general. *Aten Primaria* 2002;20:64-67.
- ¹⁸ Sola R, Cruz de Castro E, Hombrados M, Planas R, Coll S, Jardí R, et al. Prevalencia de los virus de la hepatitis B y C en diferentes comarcas de Cataluña. Un estudio longitudinal. *Med Clin (Barc)* 2002;119:90-95.
- ¹⁹ Prieto Domingo JJ, Carrión Bolanos JA, Brandes Moya F. Prevalencia del virus de la hepatitis c y consumo excesivo de alcohol en población trabajadora no hospitalaria. *Gastroenterol Hepatol* 1997;20:479-483.
- ²⁰ Montes Martinez I, Aguila Budino A. Prevalencia de anticuerpos antiviral de la hepatitis A, B y C en población rural infantil del norte de Extremadura. *An Esp Pediatr* 1996;45:133-136.
- ²¹ Gil Miguel A, Ruedas A, Santos Santos M, Rey Calero YJ. Prevalencia de infección por virus de la hepatitis c en escolares de una área urbana y suburbana de Madrid. *Aten Primaria* 1996;17:521-522.
- ²² Martínez Pérez JA, Gomeno Fernández C, González Praetorius A, Gascuena Luengo M, Calvo Orduna MJ, Caballero Moreno L. Seroprevalencia de los tres tipos de virus hepatotrofos en una población de adolescentes de la provincia de Guadalajara. *Rev Esp Salud Pública* 2001;75:151-157
- ²³ Salleras L, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Dominguez A, Navas E, et al. Seroepidemiología de la infección por el virus de la hepatitis C en las mujeres embarazadas de Cataluña. *Med Clin (Barc)* 1994;103:721-724
- ²⁴ Salmerón J, Giménez F, Torres C, Ros R, Palacos A, Quintero D, et al. Epidemiología y prevalencia de seropositividad para el virus de la hepatitis C en mujeres embarazadas de Granada. *Rev Esp Enferm Dig* 1998;90:841-850.
- ²⁵ Suárez González A, Solís Sánchez G, Otero Guerra L, Viejo de la Guerra G, Álvarez Navascués C, García López R. Prevalencia de marcadores frente a los virus A, B y C de la hepatitis en la población de Gijón entre 25 y 65 años de edad. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:347-352.
- ²⁶ Gutiérrez-Zufiaurre N, Sánchez-Hernández J, Muñoz S, Marín R, Delgado N, Sáenz MC, et al. Seroprevalencia de anticuerpos frente a *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, virus de la hepatitis B y c y VIH en mujeres gestantes. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:512-516.
- ²⁷ Valerio LI, Barro S, Pérez B, Roca C, Fernández J, Solsona L, et al. Seroprevalencia de marcadores de hepatitis crónica vírica en 791 inmigrantes recientes en Cataluña,

España. Recomendaciones de cribado y de vacunación contra la hepatitis B. *Rev Clin Esp* 2008;208:426-431.

²⁸ Lopez-Velez R, Turrientes MC, Gutierrez C, Mateos M. Prevalence of hepatitis B, C and D Markers in subsaharian africans immigrants. *J Clin Gastroenterol*, 1997;25:650-2.

²⁹ Lopez-Velez R, Huerga H, Turrientes MC. Infectious diseases in immigrants from the perspective of a tropical medicine referral unit. *Am J Trop Med Hyg*. 2003 Jul;69(1):115-21.

³⁰ Ramos JM, Pastor C, Masia MM, Cascales E, Royo G, Gutierrez-Rodero F. Health in the immigrant popultion: prevalence of latent tuberculosis, hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus and syphilis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003 Dec;21(10):540-2.

³¹ Dominguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L, Community-based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia, Spain. *J Med Virol*. 2001;65:688-93.

³² Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet* 2008;372:321-32

³³ Matínez-Rebollar M, Larrousse M, Calvo M, Muñoz A, González A, Loncà M. Estado actual de la hepatitis aguda C. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(3):210-215

³⁴ European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2011. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC;2011.

³⁵ Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5):93-98

³⁶ Prati d, Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and another medical procedures: a global review. *J Hepatol*. 2006;45:607-616

³⁷ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA 2006; report update). <http://www.emcdda.europa.eu/>.

³⁸ Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, Strong DM, Sally C, Wright DJ, Dodd RY, Busch MP; National Heart, Lung, and Blood Institute Nucleic Acid Test Study Group. Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing. *N Engl J Med*. 2004 Aug 19;351(8):760-8.

³⁹ Martinez-Bauer E, Forns X, Armelles M, Planas R, Sola R, Vergara M. Hospital admission is a relevant souerce of hepatitis C virus acquisition in Spain. *J Hepatol*. 2008;48:20-7

⁴⁰ Forns X, Bruguera M. Nosocomial transmission of HCV. *Hepatology Reviews* 2004;1:52-56.

⁴¹ Allander T, Medin C, Jacobson SH, Grillner L, Persson MAA. Hepatitis C transmission in a haemodialysis unit: molecular evidence of spread among patients not sharing equipment. *J Med Virol* 1994;43:415-9.

- ⁴² Esteban JI, Gomez J, Martell M, Cabot B, Quer J, Camps J et al. Transmission of hepatitis C by a cardiac surgeon. *N Eng J Med*, 1996;334:555-60.
- ⁴³ Bonowski JP, Venard V, Botte C, Monhoven N, Gastin J, Choné L et al. Patient to patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Eng J Med*, 1997;337:237-40.
- ⁴⁴ Pereira BL, Milford EL, Firman RL et al. Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. *N Eng J Med* 1992;327:9110-915
- ⁴⁵ Piazza M, Borgia G, Picciotto L, Cicciarello S, Oriando R. Detection of hepatitis C virus RNA by polymerase chain reaction in dental surgeries. *J Med Virol* 1995; 45: 40.42.
- ⁴⁶ Cohen J, Dussaix E, Bernard O. Transmission du virus de l'hépatite C de la mère à l'enfant: une étude de 44 enfants. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22.
- ⁴⁷ Ghosn J, Leruez-Ville M, Chaix ML, Sexual transmission of hepatitis C virus. *Presse Med*. 2005;34:1034-8
- ⁴⁸ Urbanus AT, van der Laar TJ, Stolte IG, Schinkel J, Heijman T, Countiho RA, et al. Hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: an expanding epidemic. *AIDS*. 2009;136:1609-17
- ⁴⁹ Kubitschke A, Bader C, Tillmann HL, Manns MP, Kuhn S, Wedemeyer H. Injuries from needles contaminated with hepatitis C virus: how high is the risk of seroconversion for medical personnel really? *Internist* 2007;48:1165-72
- ⁵⁰ McMenamin MB, Jackson AD, Lambert J, Hall W, Butler K et al. Obstetric management of hepatitis C-positive mothers: analysis of vertical transmission in 559 mother-infant pairs. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199e.
- ⁵¹ Seef LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:35-46.
- ⁵² EASL clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011vol. 55:245.264.
- ⁵³ Santantonio T, Wiegand J, Gerlach JT. Acute hepatitis C: current status and remaining challenges. *J Hepatol* 2008;49:625-633.
- ⁵⁴ Santantonio T, Medda E, Ferrari C, Fabris P, Cariti G, Massari M. Risk factors and outcome among a large cohort with community-acquired acute hepatitis C in Italy. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1154-9
- ⁵⁵ Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A. Acute hepatitis C; high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology*. 2003;125:80-8.
- ⁵⁶ Brouard C, Pradat P, Delarocque-Astagneau E, Silvain C, et al. Epidemiological characteristics and medical follow-up of 61 patients with acute hepatitis C identified through the hepatitis C surveillance system in France. *Epidemiol Infect* 2008;136:988-96.

- ⁵⁷ Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, Penner E, Holzmann H, Steindl-Munda P, et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology*. 2003;37:60-4.
- ⁵⁸ Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009; 461:399-401.
- ⁵⁹ Alter MJ et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341:556-62.
- ⁶⁰ Nguyen MH et al. Role of ethnicity in risk for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(9):91-6
- ⁶¹ Massard J, Ratzu V, Thabut D, Moussalli J, Lebray P, Benhamou Y, Poynard T. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:19-24.
- ⁶² Afdhal NH, The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004, 24: 3-8
- ⁶³ Ratzu V, Munteanu M, Charlotte F, Bonyhay L, LIDO Study Group. Fibrogenetic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C. *J hepatol* 2003; 39:1049-55.
- ⁶⁴ Ruiz J. Hepatitis B and C infection in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1992;16:637-641.
- ⁶⁵ Forns X, Ampurdanes S, Sánchez-Tapias JM, Guílera M, Sans M, Sánchez-Fueyo A, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C in patients diagnosed at a tertiary-care center. *J. Hepatol* 2001;35:265-271.
- ⁶⁶ Bartosch B, Thimme R, Blum HE, Zoulim F. Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis. *J Hepatol* 2009; 51: 810-820.
- ⁶⁷ Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:448-458.
- ⁶⁸ Thompson CJ, Rogers G, Hewson P, Wright D, Anderson R et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systemic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2007;11:1-206.
- ⁶⁹ Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointest Liver Dis* 2007;16: 65-73.
- ⁷⁰ Zignego AL, Craxi A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2008;12: 611-636.
- ⁷¹ Mondelli MU, Cerino A, Cividini A. Acute Hepatitis C: diagnosis and management. *J Hepatol*. 2005;42:108-114.
- ⁷² Castera L. Transient elastography and other non-invasive test to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat* 2009; 16: 300-314.
- ⁷³ Suárez A, Rodríguez M, Riestra S, Navascués CA, San Román FS, Otero L, et al. Prevalencia de la positividad del anti-VHC entre donantes de sangre en Asturias. Un estudio clínico-epidemiológico. *Med Clin (Barc)* 1994;103:606-610.

- ⁷⁴ Muñoz-Gómez R, García-Monzón C, García-Buey L, Lo Iacono O, Borque MJ, Garia-Sánchez A, et al. Hepatitis C virus infection in Spanish volunteer blood donors: HCV RNA analysis and liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:273-277.
- ⁷⁵ León P, López JA, Amela C, Elola C, Echevarría JM. Prevalencia de los tipos de hepatitis C en donantes de sangre españoles: resultados de un estudio nacional multicéntrico. Grupo Español para el Estudio de Donantes de Sangre con riesgo de transmisión del VHC. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17:448-453.
- ⁷⁶ Zampieron A, Jayasekera H, Elseviers M, Lindley E, DeVos JY, Visser R, et al. European study on epidemiology and management of hepatitis C virus (HCV) infection in the hemodialysis population. Part 3: prevalence and incidence. *EDTNA ERCA J* 2006 Jan-Mar;32(1):42-44.
- ⁷⁷ Gallego E, López A, Perez J, Llamas F, Lorenzo I, López E, et al. Effect of isolation measures on the incidence and prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2006;104:1-6.
- ⁷⁸ Espinosa M, Martín-Malo A, Ojeda R, Santamaria R, Soriano S, Agüera M, et al. Marked reduction in the prevalence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2004;43:685-689.
- ⁷⁹ Salleras L, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Domínguez A, Navas E, et al. Seroepidemiología de la infección por el virus de la hepatitis C en las mujeres embarazadas de Cataluña. *Med Clin (Barc)* 1994;103:721-724.
- ⁸⁰ Muga R, Sanvisens A, Bolao F, Tor J, Santesmases J, Pujol R, et al. Significant reductions of HIV prevalence but not of hepatitis C virus infections in injection drug users from metropolitan Barcelona: 1987-2001. *Drug Alcohol Depend* 2006;82(suppl 1):S20-33.
- ⁸¹ Alamillos Ortega P, Failde Martínez I. Prevalencia de marcadores serológicos de la hepatitis b en trabajadores hospitalarios y de atención primaria del área de Jerez (Cádiz). *Aten Primaria* 1999;23:212-217.
- ⁸² Jiménez Fàbrega X, Carballo Almeida A, Batalla Martínez C, Comín Bertrán E, Cuenca Olica AM, Ezpeleta García A, et al. Prevalencia de infección por virus de la hepatitis B, C y de la inmunodeficiencia humana en drogadictos. *Aten Primaria* 1999;24:368-371.
- ⁸³ Basani S, Toro C, de la Fuente L, Brugal MT, Jiménez V, Soriano V. Infección por virus hepatotropos en heroinómanos activos en tres ciudades españolas. *Med Clin (Barc)*.2004;122:570-2.
- ⁸⁴ Gonzalez Cerrajero M, Pazos García A, de los Santos Gil I, Sanz Sanz J. Prevalence of hepatitis C virus among HIV-infected patients in area 2 of Madrid. *An Med Interna* 2006;23:111-114.
- ⁸⁵ Puig-Basagoiti, Cabana M, Guílera M, Giménez-Barcons M, Sirera G, Tural C, et al. Prevalence and route of transmission of infection with a novel DNA virus (TTV), hepatitis C virus and hepatitis G virus in patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;23:89-94.

- ⁸⁶ Ramos JM, Pastor C, Masia MM, Cascales E, Royo G, Gutierrez-Rodero F. Health in the immigrant population: prevalence of latent tuberculosis, hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus and syphilis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:540-542.
- ⁸⁷ Cervera G, Álvarez M, Moreno G, Mérida AM. Prevalencia de hepatitis virales en inmigrantes adultos paquistanies atendidos en un centro de salud. *Med Clin (Barc)*.2005;125:317.
- ⁸⁸ Esteban JL, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008;48:148-62.
- ⁸⁹ MMWR. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV related chronic disease. Centres for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1998;47:1-39.
- ⁹⁰ AASLD Practice Guidelines; Diagnosis, Management and Treatment of hepatitis C; an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-1374.
- ⁹¹ Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;122:1303-13.
- ⁹² McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Mitchell L, Lee Wm, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998;339:1485-92.
- ⁹³ Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, et al. Peginterferon alpha 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:976-82.
- ⁹⁴ Manns MP, McHutchison JG, Gordon S, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:958-65.
- ⁹⁵ Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seef LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-71
- ⁹⁶ Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon- alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Int Med*. 2004;140:346-55.
- ⁹⁷ Jacobson IM, McHutchison J, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Rajender Reddy K, Bzowej Nh, et al. Telaprevir for treatment-naïve patients with chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-2416.
- ⁹⁸ Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-1206.
- ⁹⁹ Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-1217.

- ¹⁰⁰ Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-2428.
- ¹⁰¹ INFORME DE UTILIDAD TERAPÉUTICA UT/V1/28022012. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes mono infectados. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2012.
- ¹⁰² www.gencat.cat/salut Pla Director d'Oncologia. Proposta de criteris generals d'organització i funcionament del Programa de Detecció Precoc, de Càncer de Còlon i Recte de Catalunya. 2010.
- ¹⁰³ Vidal Lancis C, Martínez-Sánchez JM, Mateos Mazón M, Peris Tuser M. Breast cancer mortality trend in Spain and its autonomous communities during the period 1980-2005. *Revista Española de Salud Pública*. 2010;84(1):53-9.
- ¹⁰⁴ Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanas Á, et al. COLONPREV Study Investigators. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2012;366:697-706.
- ¹⁰⁵ Morillas JD, Castells A, Oriol I, Pastor A, Pérez-Segura P, Echevarría JM, et al en representación de la Alianza para la Prevención del Cáncer de Colon en España. The Alliance for the Prevention of Colorectal Cancer in Spain. A civil commitment to society. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:109-28.
- ¹⁰⁶ Milà N, García M, Binefa G, Borràs JM, Espinàs JA, Moreno V. Adherence to a population-based colorectal cancer screening program in Catalonia (Spain), 2000-2008. *Gaceta sanitaria / S.E.S.P.A.S*. 2012;26(3):217-22.
- ¹⁰⁷ Agència de Salut Pública de Barcelona. Butlletí Informatiu de l'Oficina Tècnica del Programa de Detecció Precoç de Càncer de Mama de Barcelona. Barcelona. Num.7: Agència de Salut Pública de Barcelona, 2011.
- ¹⁰⁸ LI. Caballería, G. Pera, MA. Auladell, P. Torán, L. Muñoz, D. Miranda, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:24-32.
- ¹⁰⁹ Alzamora MT, Forés R, Baena-Díez JM, Pera G, Toran P, Sorribes M, et al, PERART/ARTPER study group. The peripheral arterial disease study (PERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population. *BMC Public Health*. 2010;10:38
- ¹¹⁰ Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:960-967.
- ¹¹¹ Kanwal F, Hoang T, Spiegel BM, Eisen S, Dominitz J, Gifford A, et al. Predictors of treatment in patients with chronic hepatitis c infection-role of patient versus nonpatient factors. *Hepatology* 2007;46:1741-9.
- ¹¹² Zeuzem S, Alberti A, Rosenberg W, Marcellin P, Diago M, Negro F, et al. Review article: Manegement of patients with chronic hepatitis C virus and "normal" alanine aminotransferase activity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1133-49

- ¹¹³ Shiffman ML, Stewart CA, Hofmann CM Contos MJ, Luketic VA, Sterling RK, et al. Chronic infection with hepatitis C virus in patients with elevated or persistently normal serum alanine aminotransferase levels: comparison of hepatic histology and response to interferon therapy. *J Infect Dis.* 2000;182:1595-01.
- ¹¹⁴ Overbeck K, Bruggmann P, Helbling B. Chronic Hepatitis C virus infection in Swiss primary care practices: Low case loads-high barriers to treatment? *Eur J of General Practice*, 2011;17:103-108.
- ¹¹⁵ Bruggmann P, Falcato L, Dober S, Helbling B, Keiser O, Negro F, et al. Active intravenous drug use during chronic hepatitis C therapy does not reduce sustained virological response rates in adherent patients. *J Viral Hepatitis* 2008;15:747-52.
- ¹¹⁶ Sylvestre DL. Treating hepatitis C in methadone maintenance patients: An interim analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2002;67:117-23.
- ¹¹⁷ Van Thiel DH, Friedlander L, molloy PJ, Fagiuoli S, Kania RJ, Caraceni P. Interferon-alpha can be used successfully in patients with hepatitis C virus-positive chronic hepatitis who have psychiatric illness. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995;7:165-8.